

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7559257号
(P7559257)

(45)発行日 令和6年10月1日(2024.10.1)

(24)登録日 令和6年9月20日(2024.9.20)

(51)国際特許分類		F I	
C 0 7 K	16/28 (2006.01)	C 0 7 K	16/28
C 0 7 K	16/46 (2006.01)	C 0 7 K	16/46
C 1 2 N	15/13 (2006.01)	C 1 2 N	15/13
C 1 2 P	21/08 (2006.01)	C 1 2 P	21/08
請求項の数 30 (全216頁)			
(21)出願番号	特願2023-549602(P2023-549602)	(73)特許権者	523181802
(86)(22)出願日	令和4年2月16日(2022.2.16)		プロメテウス バイオサイエンシズ、
(65)公表番号	特表2024-509746(P2024-509746		インク。
	A)		アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォル
(43)公表日	令和6年3月5日(2024.3.5)		ニア州 サンディエゴ サイエンス・パー
(86)国際出願番号	PCT/US2022/016565		ク・ロード 3 0 5 0
(87)国際公開番号	WO2022/177963	(73)特許権者	523310446
(87)国際公開日	令和4年8月25日(2022.8.25)		ドクター・フォーク ファーマ ゲーエム
審査請求日	令和6年2月20日(2024.2.20)		ベーハー
(31)優先権主張番号	63/150,373		ドイツ連邦共和国 7 9 1 0 8 フライブ
(32)優先日	令和3年2月17日(2021.2.17)		ルク・イム・ブライスガウ ライネンウ
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		エーバーシュトラーセ 5
早期審査対象出願		(74)代理人	110003797
			弁理士法人清原国際特許事務所
		(72)発明者	フェクト, ジェシーファラ
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 抗C D 3 0 L抗体およびその使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

C D 3 0 Lに結合する抗体またはその抗原結合断片であって、前記抗体またはその抗原結合断片は、

(a) 配列番号1 1 9に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域相補性決定領域1 (C D R-H 1)、配列番号1 5 9に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域相補性決定領域2 (C D R-H 2)、配列番号1 9 9に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域相補性決定領域3 (C D R-H 3)、配列番号3 1 9に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域相補性決定領域1 (C D R-L 1)、配列番号3 5 9に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域相補性決定領域2 (C D R-L 2)、および配列番号3 9 9に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域相補性決定領域3 (C D R-L 3)、

(b) 配列番号1 1 8に記載されるアミノ酸配列を含むC D R-H 1、配列番号1 5 8に記載されるアミノ酸配列を含むC D R-H 2、配列番号1 9 8に記載されるアミノ酸配列を含むC D R-H 3、配列番号3 1 8に記載されるアミノ酸配列を含むC D R-L 1、配列番号3 5 8に記載されるアミノ酸配列を含むC D R-L 2、および配列番号3 9 8に記載されるアミノ酸配列を含むC D R-L 3、

(c) 配列番号1 1 7に記載されるアミノ酸配列を含むC D R-H 1、配列番号1 5 7に記載されるアミノ酸配列を含むC D R-H 2、配列番号1 9 7に記載されるアミノ酸配列を含むC D R-H 3、配列番号3 1 7に記載されるアミノ酸配列を含むC D R-L 1、配列番号3 5 7に記載されるアミノ酸配列を含むC D R-L 2、および配列番号3 9 7に

記載されるアミノ酸配列を含む C D R - L 3、

(d) 配列番号 1 1 6 に記載されるアミノ酸配列を含む C D R - H 1、配列番号 1 5 6 に記載されるアミノ酸配列を含む C D R - H 2、配列番号 1 9 6 に記載されるアミノ酸配列を含む C D R - H 3、配列番号 3 1 6 に記載されるアミノ酸配列を含む C D R - L 1、配列番号 3 5 6 に記載されるアミノ酸配列を含む C D R - L 2、および配列番号 3 9 6 に記載されるアミノ酸配列を含む C D R - L 3、

(e) 配列番号 1 1 5 に記載されるアミノ酸配列を含む C D R - H 1、配列番号 1 5 5 に記載されるアミノ酸配列を含む C D R - H 2、配列番号 1 9 5 に記載されるアミノ酸配列を含む C D R - H 3、配列番号 3 1 5 に記載されるアミノ酸配列を含む C D R - L 1、配列番号 3 5 5 に記載されるアミノ酸配列を含む C D R - L 2、および配列番号 3 9 5 に記載されるアミノ酸配列を含む C D R - L 3、または

(f) 配列番号 6 2 9 に記載されるアミノ酸配列を含む C D R - H 1、配列番号 6 4 3 に記載されるアミノ酸配列を含む C D R - H 2、配列番号 6 5 7 に記載されるアミノ酸配列を含む C D R - H 3、配列番号 6 7 1 に記載されるアミノ酸配列を含む C D R - L 1、配列番号 6 8 5 に記載されるアミノ酸配列を含む C D R - L 2、および配列番号 6 9 9 に記載されるアミノ酸配列を含む C D R - L 3 を含む、抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 2】

前記 C D R - H 1 は、配列番号 1 1 7 に記載されるアミノ酸配列を含み、前記 C D R - H 2 は、配列番号 1 5 7 に記載されるアミノ酸配列を含み、前記 C D R - H 3 は、配列番号 1 9 7 に記載されるアミノ酸配列を含み、前記 C D R - L 1 は、配列番号 3 1 7 に記載されるアミノ酸配列を含み、前記 C D R - L 2 は、配列番号 3 5 7 に記載されるアミノ酸配列を含み、および前記 C D R - L 3 は、配列番号 3 9 7 に記載されるアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 3】

前記 C D R - H 1 は、配列番号 1 1 5 に記載されるアミノ酸配列を含み、前記 C D R - H 2 は、配列番号 1 5 5 に記載されるアミノ酸配列を含み、前記 C D R - H 3 は、配列番号 1 9 5 に記載されるアミノ酸配列を含み、前記 C D R - L 1 は、配列番号 3 1 5 に記載されるアミノ酸配列を含み、前記 C D R - L 2 は、配列番号 3 5 5 に記載されるアミノ酸配列を含み、および前記 C D R - L 3 は、配列番号 3 9 5 に記載されるアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 4】

前記 C D R - H 1 は、配列番号 1 1 6 に記載されるアミノ酸配列を含み、前記 C D R - H 2 は、配列番号 1 5 6 に記載されるアミノ酸配列を含み、前記 C D R - H 3 は、配列番号 1 9 6 に記載されるアミノ酸配列を含み、前記 C D R - L 1 は、配列番号 3 1 6 に記載されるアミノ酸配列を含み、前記 C D R - L 2 は、配列番号 3 5 6 に記載されるアミノ酸配列を含み、および前記 C D R - L 3 は、配列番号 3 9 6 に記載されるアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 5】

前記 C D R - H 1 は、配列番号 1 1 8 に記載されるアミノ酸配列を含み、前記 C D R - H 2 は、配列番号 1 5 8 に記載されるアミノ酸配列を含み、前記 C D R - H 3 は、配列番号 1 9 8 に記載されるアミノ酸配列を含み、前記 C D R - L 1 は、配列番号 3 1 8 に記載されるアミノ酸配列を含み、前記 C D R - L 2 は、配列番号 3 5 8 に記載されるアミノ酸配列を含み、および前記 C D R - L 3 は、配列番号 3 9 8 に記載されるアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 6】

前記 C D R - H 1 は、配列番号 1 1 9 に記載されるアミノ酸配列を含み、前記 C D R - H 2 は、配列番号 1 5 9 に記載されるアミノ酸配列を含み、前記 C D R - H 3 は、配列番号 1 9 9 に記載されるアミノ酸配列を含み、前記 C D R - L 1 は、配列番号 3 1 9 に記載されるアミノ酸配列を含み、前記 C D R - L 2 は、配列番号 3 5 9 に記載されるアミノ酸

10

20

30

40

50

配列を含み、および前記 C D R - L 3 は、配列番号 3 9 9 に記載されるアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 7】

前記 C D R - H 1 は、配列番号 6 2 9 に記載されるアミノ酸配列を含み、前記 C D R - H 2 は、配列番号 6 4 3 に記載されるアミノ酸配列を含み、前記 C D R - H 3 は、配列番号 6 5 7 に記載されるアミノ酸配列を含み、前記 C D R - L 1 は、配列番号 6 7 1 に記載されるアミノ酸配列を含み、前記 C D R - L 2 は、配列番号 6 8 5 に記載されるアミノ酸配列を含み、および前記 C D R - L 3 は、配列番号 6 9 9 に記載されるアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 8】

V H および V L を含み、

(a) 前記 V H は、配列番号 6 に対し少なくとも 9 0 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、および

(b) 前記 V L は、配列番号 8 に対し少なくとも 9 0 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 9】

前記抗体またはその抗原結合断片は、

(a) 配列番号 6 に記載されるアミノ酸配列を含む V H、および (b) 配列番号 8 に記載されるアミノ酸配列を含む V L を含む、請求項 1 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 1 0】

前記抗体またはその抗原結合断片は、

(a) 配列番号 5 に記載されるアミノ酸配列を含む V H、および (b) 配列番号 7 に記載されるアミノ酸配列を含む V L を含む、請求項 6 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 1 1】

I g G 定常領域をさらに含む、請求項 9 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 1 2】

前記 I g G 定常領域は、配列番号 5 0 0 ~ 5 1 2 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列に対し 9 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 1 1 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 1 3】

前記 I g G 定常領域は、配列番号 5 0 0 ~ 5 1 2 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む、請求項 1 2 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 1 4】

前記 I g G 定常領域は、配列番号 5 0 4 に記載されるアミノ酸配列を含む、請求項 1 1 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 1 5】

前記 I g G 定常領域は、ヒト I g G 1 と比較して抗体依存性細胞介在性細胞傷害 (A D C C) 機能を低下させるか、ヒト I g G 1 と比較して補体依存性細胞傷害 (C D C) を低下させるか、またはヒト I g G 1 と比較して A D C C を低下させることと C D C を低下させることとの両方を行う、請求項 1 3 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 1 6】

前記抗体またはその抗原結合断片は、抗体であり、前記抗体は、I g G 抗体である、請求項 1 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 1 7】

前記 I g G 抗体は、I g G 1、I g G 2、I g G 3、または I g G 4 である、請求項 1 6 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 1 8】

前記抗体またはその抗原結合断片は、抗体であり、前記抗体は、I g G 抗体である、請求項 2 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 1 9】

10

20

30

40

50

前記 I g G 抗体は、I g G 1、I g G 2、I g G 3、または I g G 4 である、請求項 18 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 20】

前記抗体またはその抗原結合断片は、抗体であり、前記抗体は、I g G 抗体である、請求項 3 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 21】

前記 I g G 抗体は、I g G 1、I g G 2、I g G 3、または I g G 4 である、請求項 20 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 22】

前記抗体またはその抗原結合断片は、抗体であり、前記抗体は、I g G 抗体である、請求項 4 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 23】

前記 I g G 抗体は、I g G 1、I g G 2、I g G 3、または I g G 4 である、請求項 22 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 24】

前記抗体またはその抗原結合断片は、抗体であり、前記抗体は、I g G 抗体である、請求項 5 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 25】

前記 I g G 抗体は、I g G 1、I g G 2、I g G 3、または I g G 4 である、請求項 24 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 26】

前記抗体またはその抗原結合断片は、抗体であり、前記抗体は、I g G 抗体である、請求項 6 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 27】

前記 I g G 抗体は、I g G 1、I g G 2、I g G 3、または I g G 4 である、請求項 26 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 28】

前記抗体またはその抗原結合断片は、抗体であり、前記抗体は、I g G 抗体である、請求項 7 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 29】

前記 I g G 抗体は、I g G 1、I g G 2、I g G 3、または I g G 4 である、請求項 28 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 30】

前記抗体またはその抗原結合断片は、ヒト、キメラまたはヒト化される、請求項 1 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

相互参照

本出願は、2021年2月17日に提出された米国仮特許出願第63／150,373号の利益を主張するものであり、その全体で参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

配列表

本出願は、ASCII形式で電子的に提出された配列表を含み、当該配列表は、その全体で参照により本明細書に組み込まれる。2022年2月14日に作成された当該ASCIIコピーは、56884-786__601__SL.txtという名称であり、サイズは256,626バイトである。

【背景技術】

【0003】

1. 背景技術

10

20

30

40

50

自己免疫疾患は、自己反応性免疫細胞に対する免疫寛容が機能しなくなることによって、免疫系が自己の分子を攻撃したときに発症する。多くの自己免疫性障害は、遺伝的、感染性、および／または環境的な素因と強く関連しており、臓器特異的な機能不全から全身性の機能不全に及ぶ複数の障害や症状を発生させる。炎症性腸疾患（IBD）とは、消化管に炎症状態を引き起こす腸管障害の総称を指す。IBDの主要なタイプは、潰瘍性大腸炎（UC）とクローン病（CD）である。これらの疾患は高頻度に発生し、世界中で約186万人がUCと診断され、約130万人がCDと診断されている。IBDの重篤な型は、腸管の線維症を生じさせ、または腸管の線維症を特徴とし得る。当該線維症は、腸壁に瘢痕組織を蓄積させる。IBDの病因には制御不能な免疫反応が関与していると考えられており、遺伝的に感受性の高い宿主において、特定の環境因子がそのような免疫反応を誘発している可能性がある。疾患の病因および臨床経過の不均一性は、治療に対する多様な反応とその関連する副作用とも合わさり、これら疾患の治療には標的化治療アプローチが望ましい治療戦略であると示唆している。しかし、IBD患者、特に既存のIBD治療に非応答性である、または応答性が喪失する可能性のある患者が利用できる標的化治療は非常に少ない。

【発明の概要】

【0004】

2. 発明の概要

本明細書において、CD30リガンド（CD30L、CD153、TNFSF8とも呼称される）に結合し、例えばIBDなどの自己免疫障害の治療に有用な抗体が提供される。概してある態様では、本明細書に記載される抗体は、CD30LとCD30の間の相互作用を阻害して、免疫活性化（例えば、炎症応答）を効果的に減少させ、阻害し、または防止する。さらに、本明細書に記載される抗CD30L抗体は、例えば、免疫原性の低下および／または低免疫原性を含む、治療応用に有用な特性も備えている。本明細書に記載される抗体は、例えば炎症性腸疾患、クローン病、および潰瘍性大腸炎などの炎症性疾患ならびに自己免疫疾患において重要な役割を果たす特定の炎症性サイトカイン（例えば、インターロイキン-6およびインターロイキン-8）の発現／分泌を阻害する。

【0005】

したがって一つの態様では、本明細書において、CD30Lに結合する抗体または抗原結合断片が提供され、当該抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号100～139、220～234、465～489、628～641、および712～723のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖CDR1（CDR-H1）、（b）配列番号140～179、235～249、490～499、513～527、642～655および724～735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖CDR2（CDR-H2）、（c）配列番号180～219、250～264、528～552、656～669および736～743のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖CDR3（CDR-H3）、（d）配列番号300～339、420～434、553～577、670～683および744～751のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖CDR1（CDR-L1）、（d）配列番号340～379、435～449、578～602、684～697および752～759のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖CDR2（CDR-L2）、ならびに／または（e）配列番号380～419、450～464、603～627、698～711および760～765のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖CDR3（CDR-L3）、を含む。

【0006】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号100～109、628、635および712～723のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、（b）配列番号140～149、642、649および724～735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、（c）配列番号180～189、656、663および736～743のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を

含むCDR-H3、(d)配列番号300～309、670、677および744～751のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、(e)配列番号340～349、684、691および752～759のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または(f)配列番号380～389、698、705および760～765のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。

【0007】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a)配列番号105～109、628、635および712～723のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、(b)配列番号145～149、642、649および724～735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、(c)配列番号185～189、656、663および736～743のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、(d)配列番号305～309、670、677および744～751のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、(e)配列番号345～349、684、691および752～759のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または(f)配列番号385～389、698、705および760～765のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。

【0008】

一つの態様では、本明細書において、CD30Lに結合する抗体またはその抗原結合断片が提供され、当該抗体またはその抗原結合断片は、K16、S21、R30、K48、R63およびY64からなる群から選択されるCD30L中の一つ以上のアミノ酸を含むエピトープに結合し、当該アミノ酸は、配列番号34に記載されるCD30Lのアミノ酸配列に従い番号付けされる。

【0009】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、(i)K16、S21、R30、K48、R63およびY64からなる群から選択される、CD30L中の任意の一アミノ酸、(ii)K16、S21、R30、K48、R63およびY64からなる群から選択される、CD30L中の任意の二アミノ酸、(iii)K16、S21、R30、K48、R63およびY64からなる群から選択される、CD30L中の任意の三アミノ酸、(iv)K16、S21、R30、K48、R63およびY64からなる群から選択される、CD30L中の任意の四アミノ酸、(v)K16、S21、R30、K48、R63およびY64からなる群から選択される、CD30L中の任意の五アミノ酸、または(ii)CD30L中のK16、S21、R30、K48、R63およびY64、を含むエピトープに結合し、当該アミノ酸は、配列番号34に記載されるCD30Lのアミノ酸配列に従い番号付けされている。

【0010】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、CD30L中のK16を含むエピトープに結合し、当該アミノ酸は、配列番号34に記載されるCD30Lのアミノ酸配列に従い番号付けされている。一部の実施形態では、エピトープはさらにCD30L中にS21を含み、当該アミノ酸は、配列番号34に記載されるCD30Lのアミノ酸配列に従い番号付けされている。一部の実施形態では、エピトープはさらにCD30L中にR30を含み、当該アミノ酸は、配列番号34に記載されるCD30Lのアミノ酸配列に従い番号付けされている。一部の実施形態では、エピトープはさらにCD30L中にK48を含み、当該アミノ酸は、配列番号34に記載されるCD30Lのアミノ酸配列に従い番号付けされている。一部の実施形態では、エピトープはさらにCD30L中にR63を含み、当該アミノ酸は、配列番号34に記載されるCD30Lのアミノ酸配列に従い番号付けされている。一部の実施形態では、エピトープはさらにCD30L中にY64を含み、当該アミノ酸は、配列番号34に記載されるCD30Lのアミノ酸配列に従い番号付けされている。

【0011】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号110～119、629、636および712～723のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、（b）配列番号150～159、643、650および724～735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、（c）配列番号190～199、657、664および736～743のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、（d）配列番号310～319、671、678および744～751のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、（e）配列番号350～359、685、692および752～759のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または（f）配列番号390～399、699、706および760～765のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。

10

【0012】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号115～119、629、636および712～723のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、（b）配列番号155～159、643、650および724～735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、（c）配列番号195～199、657、664および736～743のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、（d）配列番号315～319、671、678および744～751のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、（e）配列番号355～359、685、692および752～759のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または（f）配列番号395～399、699、706および760～765のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。

20

【0013】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号120～129および712～723のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、（b）配列番号160～169および724～735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、（c）配列番号200～209および736～743のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、（d）配列番号320～329および744～751のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、（e）配列番号360～369および752～759のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または（f）配列番号400～409および760～765のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。

30

【0014】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号125～129および712～723のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、（b）配列番号165～169および724～735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、（c）配列番号205～209および736～743のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、（d）配列番号325～329および744～751のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、（e）配列番号365～369および752～759のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または（f）配列番号405～409および760～765のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。

40

【0015】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号130～139および712～723のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、（b）配列番号170～179および724～735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、（c）配列番号210～219および736～743のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、（d）配列番号330～339お

50

よび 744～751 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-L1、(e) 配列番号 370～379 および 752～759 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-L2、ならびに／または (f) 配列番号 410～419 および 760～765 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-L3、を含む。

【0016】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a) 配列番号 130～134 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-H1、(b) 配列番号 170～174 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-H2、(c) 配列番号 210～214 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-H3、(d) 配列番号 330～334 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-L1、(e) 配列番号 370～374 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-L2、ならびに／または (f) 配列番号 410～414 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-L3、を含む。

【0017】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a) 配列番号 135～139 および 712～723 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-H1、(b) 配列番号 175～179 および 724～735 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-H2、(c) 配列番号 215～219 および 736～743 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-H3、(d) 配列番号 335～339 および 744～751 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-L1、(e) 配列番号 375～379 および 752～759 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-L2、ならびに／または (f) 配列番号 415～419 および 760～765 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-L3、を含む。

【0018】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a) 配列番号 220～224 および 712～723 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-H1、(b) 配列番号 235～239 および 724～735 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-H2、(c) 配列番号 250～254 および 736～743 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-H3、(d) 配列番号 420～424 および 744～751 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-L1、(e) 配列番号 435～439 および 752～759 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-L2、ならびに／または (f) 配列番号 450～454 および 760～765 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-L3、を含む。

【0019】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、免疫グロブリン可変領域重鎖および免疫グロブリン可変領域軽鎖を含み、この場合において、(a) 当該免疫グロブリン可変領域重鎖 (VH) は、配列番号 17 に対して少なくとも約 90、95、97、98、99 または 100% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、および／または (b) 当該免疫グロブリン可変領域軽鎖 (VL) は、配列番号 18 に対して少なくとも約 90、95、97、98、99 または 100% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【0020】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a) 配列番号 225～229 および 712～723 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-H1、(b) 配列番号 240～244 および 724～735 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-H2、(c) 配列番号 255～259 および 736～743 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-H3、(d) 配列番号 425～429 および 744～751 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-L1、(e) 配列番号 440～444 および 752～759 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-L2、ならびに／または (f) 配列番号 455～459 および 760～765 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-L3、を含む。

【0021】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、免疫グロブリン可変領域重鎖および免疫グロブリン可変領域軽鎖を含み、この場合において、(a) V Hは、配列番号19に対して少なくとも約90、95、97、98、99または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、および／または(b) V Lは、配列番号20に対して少なくとも約90、95、97、98、99または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【0022】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a) 配列番号230～234および712～723のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、(b) 配列番号245～249および724～735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、(c) 配列番号260～264および736～743のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、(d) 配列番号430～434および744～751のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、(e) 配列番号445～449および752～759のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または(f) 配列番号460～464および760～765のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。

【0023】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、免疫グロブリン可変領域重鎖および免疫グロブリン可変領域軽鎖を含み、この場合において、(a) V Hは、配列番号21に対して少なくとも約90、95、97、98、99または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、および／または(b) V Lは、配列番号22に対して少なくとも約90、95、97、98、99または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【0024】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a) 配列番号465～469、631、638および712～723のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、(b) 配列番号490～494、645、652および724～735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、(c) 配列番号528～532、659、666および736～743のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、(d) 配列番号553～557、673、680および744～751のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、(e) 配列番号578～582、687、694および752～759のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または(f) 配列番号603～607、701、708および760～765のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a) 配列番号470～474、632、639および712～723のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、(b) 配列番号495～499、646、653および724～735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、(c) 配列番号533～537、660、667および736～743のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、(d) 配列番号558～562、674、681および744～751のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、(e) 配列番号583～587、688、695および752～759のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または(f) 配列番号608～612、702、709および760～765のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a) 配列番号475～479、633、640および712～723のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、(b) 配列番号513～517、647、654および724～735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、(c) 配列番号538～542、661、668および736～743のいずれか一つに記載されるア

10

20

30

40

50

ミノ酸配列を含むCDR-H3、(d)配列番号563～567、675、682および744～751のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、(e)配列番号588～592、689、696および752～759のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または(f)配列番号613～617、703、710および760～765のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a)配列番号480～484、630、637および712～723のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、(b)配列番号518～522、644、651および724～735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、(c)配列番号543～547、658、665および736～743のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、(d)配列番号568～572、672、679および744～751のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、(e)配列番号593～597、686、693および752～759のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または(f)配列番号618～622、700、707および760～765のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a)配列番号485～489、634、641および712～723のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、(b)配列番号523～527、648、655および724～735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、(c)配列番号548～552、662、669および736～743のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、(d)配列番号573～577、676、683および744～751のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、(e)配列番号598～602、690、697および752～759のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または(f)配列番号623～627、704、711および760～765のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。

【0025】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a)配列番号712～723のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、(b)配列番号724～735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、(c)配列番号736～743のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、(d)配列番号744～751のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、(e)配列番号752～759のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または(f)配列番号760～765のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a)配列番号712、714、716、718、720および722のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、(b)配列番号724、726、728、730、732および734のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、(c)配列番号736、738、740および742のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、(d)配列番号744、746、748および750のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、(e)配列番号752、754、756および758のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または(f)配列番号760、762および764のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a)配列番号713、715、717、719、721および723のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、(b)配列番号725、727、729、731、733および735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、(c)配列番号737、739、741および743のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、(d)配列番号745、747、749および751のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、(e)配

10

20

30

40

50

50

50

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a) 配列番号 635 に記載されるアミノ酸配列を含む CDR-H1、(b) 配列番号 649 に記載されるアミノ酸配列を含む CDR-H2、(c) 配列番号 663 に記載されるアミノ酸配列を含む CDR-H3、(d) 配列番号 677 に記載されるアミノ酸配列を含む CDR-L1、(e) 配列番号 691 に記載されるアミノ酸配列を含む CDR-L2、ならびに／または (f) 配列番号 705 に記載されるアミノ酸配列を含む CDR-L3、を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a) 配列番号 107 に記載されるアミノ酸配列を含む CDR-H1、(b) 配列番号 147 に記載されるアミノ酸配列を含む CDR-H2、(c) 配列番号 187 に記載されるアミノ酸配列を含む CDR-H3、(d) 配列番号 307 に記載されるアミノ酸配列を含む CDR-L1、(e) 配列番号 347 に記載されるアミノ酸配列を含む CDR-L2、ならびに／または (f) 配列番号 387 に記載されるアミノ酸配列を含む CDR-L3、を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a) 配列番号 105 に記載されるアミノ酸配列を含む CDR-H1、(b) 配列番号 145 に記載されるアミノ酸配列を含む CDR-H2、(c) 配列番号 185 に記載されるアミノ酸配列を含む CDR-H3、(d) 配列番号 305 に記載されるアミノ酸配列を含む CDR-L1、(e) 配列番号 345 に記載されるアミノ酸配列を含む CDR

20

30

50

10

20

30

40

50

されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、(e)配列番号597に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または(f)配列番号622に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：

(a)配列番号630に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、(b)配列番号644に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、(c)配列番号658に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、(d)配列番号672に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、(e)配列番号686に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または(f)配列番号700に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。

【0029】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a)配列番号638に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、(b)配列番号652に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、(c)配列番号666に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、(d)配列番号680に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、(e)配列番号694に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または(f)配列番号708に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。一部の実施形態では、

抗体またはその抗原結合断片は：(a)配列番号467に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、(b)配列番号492に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、(c)配列番号530に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、(d)配列番号555に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、(e)配列番号580に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または(f)配列番号605に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：

(a)配列番号465に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、(b)配列番号490に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、(c)配列番号528に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、(d)配列番号553に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、(e)配列番号578に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または(f)配列番号603に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：

(a)配列番号466に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、(b)配列番号491に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、(c)配列番号529に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、(d)配列番号554に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、(e)配列番号579に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または(f)配列番号604に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。一部の

実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a)配列番号468に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、(b)配列番号493に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、(c)配列番号531に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、(d)配列番号556に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、(e)配列番号581に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または(f)配列番号606に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：

(a)配列番号469に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、(b)配列番号494に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、(c)配列番号532に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、(d)配列番号557に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、(e)配列番号582に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または(f)配列番号607に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：

(a)配列番号631に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、(b)配列番号645に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、(c)配列番号659に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、(d)配列番号673に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、(e)配列番号687に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、

ならびに／または(f)配列番号701に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、

10

20

30

40

50

【 0 0 3 0 】

40

50

30

40

50

載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、(d)配列番号573に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、(e)配列番号598に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または(f)配列番号623に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a)配列番号486に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、(b)配列番号524に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、(c)配列番号549に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、(d)配列番号574に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、(e)配列番号599に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または(f)配列番号624に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a)配列番号488に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、(b)配列番号526に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、(c)配列番号551に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、(d)配列番号576に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、(e)配列番号601に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または(f)配列番号626に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a)配列番号489に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、(b)配列番号527に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、(c)配列番号552に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、(d)配列番号577に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、(e)配列番号602に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または(f)配列番号627に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a)配列番号634に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、(b)配列番号648に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、(c)配列番号662に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、(d)配列番号676に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、(e)配列番号690に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または(f)配列番号704に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。

【0033】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a)配列番号1、2、5、6、9、10、13、14、17、19、21、23、25、27、29および31のいずれか一つに対して少なくとも約90、95、97、98、99または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む免疫グロブリン可変領域重鎖(VH)、および／または(b)配列番号3、4、7、8、11、12、15、16、18、20、22、24、26、28および30のいずれか一つに対して少なくとも約90、95、97、98、99または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む免疫グロブリン可変領域軽鎖(VL)、を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a)配列番号1に対して少なくとも約90、95、97、98、99または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVH、および／または(b)配列番号3に対して少なくとも約90、95、97、98、99または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVL、を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a)配列番号2に対して少なくとも約90、95、97、98、99または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVH、および／または(b)配列番号4に対して少なくとも約90、95、97、98、99または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVL、を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a)配列番号5に対して少なくとも約90、95、97、98、99または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVH、および／または(b)配列番号7に対して少なくとも約90、95、97、98、99または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVL、を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a)配列番号6に対して少なくとも約90、95、97、98、99または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVH、および／または(b)配列番号8に対して少なくとも約90、95、97

10

20

30

40

50

30

40

50

配列番号 6 に記載されるアミノ酸配列を含む V H、および／または (a) 配列番号 8 に記載されるアミノ酸配列を含む V L、を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a) 配列番号 9 に記載されるアミノ酸配列を含む V H、および／または (a) 配列番号 11 に記載されるアミノ酸配列を含む V L、を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a) 配列番号 10 に記載されるアミノ酸配列を含む V H、および／または (a) 配列番号 12 に記載されるアミノ酸配列を含む V L、を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a) 配列番号 13 に記載されるアミノ酸配列を含む V H、および／または (a) 配列番号 15 に記載されるアミノ酸配列を含む V L、を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a) 配列番号 14 に記載されるアミノ酸配列を含む V H、および／または (a) 配列番号 16 に記載されるアミノ酸配列を含む V L、を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a) 配列番号 23 に記載されるアミノ酸配列を含む V H、および／または (a) 配列番号 24 に記載されるアミノ酸配列を含む V L、を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a) 配列番号 25 に記載されるアミノ酸配列を含む V H、および／または (a) 配列番号 26 に記載されるアミノ酸配列を含む V L、を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a) 配列番号 27 に記載されるアミノ酸配列を含む V H、および／または (a) 配列番号 28 に記載されるアミノ酸配列を含む V L、を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a) 配列番号 29 に記載されるアミノ酸配列を含む V H、および／または (a) 配列番号 30 に記載されるアミノ酸配列を含む V L、を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a) 配列番号 31 に記載されるアミノ酸配列を含む V H、および／または (a) 配列番号 32 に記載されるアミノ酸配列を含む V L、を含む。

10

20

【0035】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、I g G 定常領域をさらに含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、ヒト I g G と比較して抗体依存性細胞介在性細胞傷害 (A D C C) 機能が低下した I g G 定常領域、および／またはヒト I g G と比較して補体依存性細胞傷害 (C D C) が低下した I g G 定常領域をさらに含む。一部の実施形態では、定常領域は、配列番号 500 ~ 512 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列に対し、80、85、90、95、97、98、99 または 100 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、定常領域は、配列番号 500 ~ 512 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む。

30

【0036】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、E U のナンバリングに従い、(a) 297 A、297 Q、297 G、もしくは 297 D、(b) 279 F、279 K、もしくは 279 L、(c) 228 P、(d) 235 A、235 E、235 G、235 Q、235 R、もしくは 235 S、(e) 237 A、237 E、237 K、237 N、もしくは 237 R、(f) 234 A、234 V、もしくは 234 F、(g) 233 P、(h) 328 A、(i) 327 Q、もしくは 327 T、(j) 329 A、329 G、329 Y、もしくは 329 R (k) 331 S、(l) 236 F、もしくは 236 R、(m) 238 A、238 E、238 G、238 H、238 I、238 V、238 W、もしくは 238 Y、(n) 248 A、(o) 254 D、254 E、254 G、254 H、254 I、254 N、254 P、254 Q、254 T、もしくは 254 V、(p) 255 N、(q) 256 H、256 K、256 R、もしくは 256 V、(r) 264 S、(s) 265 H、265 K、265 S、265 Y、もしくは 265 A、(t) 267 G、267 H、267 I、もしくは 267 K、(u) 268 K、(v) 269 N、もしくは 269 Q、(w) 270 A、270 G、270 M、もしくは 270 N、(x) 271 T、(y) 272 N、(z) 292 E、292 F、292 G、もしくは 292 I、(a a) 293 S、(b b) 301 W、(c c) 304 E、(d d) 311 E、311 G、もしくは 311 S、(e e) 316 F、(f f) 328 V、(g g) 330 R、(h h) 339 E、もしくは 339 L、(i i) 343 I、もしくは 343 V、(j j) 373 A、373 G、もしくは 373 S、(k k)

40

50

376E、376W、もしくは376Y、(ll)380D、(mm)382D、もしくは382P、(nn)385P、(oo)424H、424M、もしくは424V、(pp)434I、(qq)438G、(rr)439E、439H、もしくは439Q、(ss)440A、440D、440E、440F、440M、440T、もしくは440V、(tt)E233P、(uu)L235E、(vv)L234AおよびL235A、(ww)L234A、L235A、およびG237A、(xx)L234A、L235A、およびP329G、(yy)L234F、L235E、およびP331S、(zz)L234A、L235E、およびG237A、(aaa)、L234A、L235E、G237A、およびP331S(bbb)L234A、L235A、G237A、P238S、H268A、A330S、およびP331S、(ccc)L234A、L235A、およびP329A、(ddd)G236R、およびL328R、(eee)G237A、(fff)F241A、(ggg)V264A、(hhh)D265A、(iii)D265A、およびN297A、(jjj)D265A、およびN297G、(kkk)D270A、(lll)A330L、(mmm)P331AもしくはP331S、または(nnn)(a)～(mmm)の任意の組み合わせ、に対応するアミノ酸配列バリエーションを有する定常領域をさらに含む。

【0037】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、IgG抗体である。一部の実施形態では、IgG抗体は、IgG1、IgG2、IgG3またはIgG4である。

【0038】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、ヒト、キメラ、またはヒト化されている。

【0039】

一部の実施形態では、その抗原結合断片は、Fab、F(ab')₂、単ドメイン抗体、または一本鎖可変断片(scFv)である。

【0040】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、CD30と相互作用するCD30Lの一つ以上のアミノ酸残基に結合する。

【0041】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、CD30LとCD30の間の結合相互作用を阻害する。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、CD30LとCD30の間の結合相互作用を遮断する。一部の実施形態では、阻害または遮断は、ELISAアッセイ、CD30L発現細胞を用いた細胞結合アッセイ、または表面プラズモン共鳴(SPR)アッセイにおいて判定される。

【0042】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、CD30Lに特異的に結合する。

【0043】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、(i)細胞系アッセイにおいてインターロイキン-8の分泌を阻害する、(ii)細胞系のアッセイにおいてインターロイキン-6の分泌を阻害する、または(iii)(i)および(ii)の両方である。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、(i)細胞系アッセイにおいてインターロイキン-8の分泌を遮断する、(ii)細胞系のアッセイにおいてインターロイキン-6の分泌を遮断する、または(iii)(i)および(ii)の両方である。一部の実施形態では、細胞系のアッセイは、CD30を発現する細胞、およびCD30Lを発現する細胞を用いたデュアル細胞アッセイである。

【0044】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、(i)ヒトCD30L、(ii)カニクイザルCD30L、または(iii)ヒトCD30LとカニクイザルCD30Lの両方に結合する。

【0045】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950または1000 pM以下の解離平衡定数 (K_D) でCD30Lに結合する。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、少なくとも 0.1×10^6 、 0.2×10^6 、 0.3×10^6 、 0.4×10^6 、 0.5×10^6 、 0.6×10^6 、 0.7×10^6 、 0.8×10^6 、 0.9×10^6 、 1.0×10^6 、 1.1×10^6 、 1.2×10^6 、 1.3×10^6 、 1.4×10^6 、 1.5×10^6 または $1.55 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ S}^{-1}$ の結合速度定数 (k_{on}) でCD30Lに結合する。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、 1.4×10^{-4} 、 1.41×10^{-4} 、 1.5×10^{-4} 、 1.6×10^{-4} 、 1.7×10^{-4} 、 1.8×10^{-4} 、 1.9×10^{-4} 、 2.0×10^{-4} 、 2.1×10^{-4} 、 2.2×10^{-4} 、 2.3×10^{-4} 、 2.4×10^{-4} 、 2.5×10^{-4} 、 2.6×10^{-4} 、 2.7×10^{-4} 、 2.8×10^{-4} 、 2.9×10^{-4} 、 3.0×10^{-4} 、 3.1×10^{-4} 、 3.2×10^{-4} 、 3.3×10^{-4} 、 3.4×10^{-4} 、または $3.5 \times 10^{-4} \text{ S}^{-1}$ 以下の解離速度定数 (k_{off}) でCD30Lに結合する。

【0046】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、組み換え抗体またはその抗原結合断片である。

【0047】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、単離抗体またはその抗原結合断片である。

【0048】

一つの態様では、本明細書において、CD30Lに結合する抗体および／または抗原結合断片が提供され、当該抗体またはその抗原結合断片は：(a) 配列番号100～139もしくは220～234のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖CDR1 (CDR-H1)、(b) 配列番号140～179もしくは235～249のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖CDR2 (CDR-H2)、(c) 配列番号180～219もしくは250～264のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖CDR3 (CDR-H3)、(d) 配列番号300～339もしくは420～434のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖CDR1 (CDR-L1)、(e) 配列番号340～379もしくは435～449のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖CDR2 (CDR-L2)、ならびに／または(f) 配列番号380～419もしくは450～464のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖CDR3 (CDR-L3)、を含む。

【0049】

一部の実施形態では、前述の実施形態のいずれかの抗体またはその抗原結合断片が提供され、当該抗体またはその抗原結合断片は：(a) 配列番号100～109のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖CDR1 (CDR-H1)、(b) 配列番号140～149のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖CDR2 (CDR-H2)、(c) 配列番号180～189のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖CDR3 (CDR-H3)、(d) 配列番号300～309のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖CDR1 (CDR-L1)、(e) 配列番号340～349のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖CDR2 (CDR-L2)、ならびに／または(f) 配列番号380～389のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖CDR3 (CDR-L3)、を含む。

【0050】

一部の実施形態では、前述の実施形態のいずれかの抗体またはその抗原結合断片が提供

され、当該抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号100～104のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖CDR1（CDR-H1）、（b）配列番号140～144のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖CDR2（CDR-H2）、（c）配列番号180～184のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖CDR3（CDR-H3）、（d）配列番号300～304のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖CDR1（CDR-L1）、（e）配列番号340～344のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖CDR2（CDR-L2）、ならびに／または（f）配列番号380～384のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖CDR3（CDR-L3）、を含む。

10

【0051】

一部の実施形態では、前述の実施形態のいずれかの抗体またはその抗原結合断片が提供され、当該抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号105～109のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖CDR1（CDR-H1）、（b）配列番号145～149のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖CDR2（CDR-H2）、（c）配列番号185～189のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖CDR3（CDR-H3）、（d）配列番号305～309のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖CDR1（CDR-L1）、（e）配列番号345～349のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖CDR2（CDR-L2）、ならびに／または（f）配列番号385～389のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖CDR3（CDR-L3）、を含む。

20

【0052】

一部の実施形態では、免疫グロブリン可変領域重鎖および免疫グロブリン可変領域軽鎖を含む、前述の実施形態のいずれかの抗体またはその抗原結合断片が提供され、この場合において：（a）当該免疫グロブリン可変領域重鎖は、配列番号1および2のいずれか一つに対して少なくとも約90、95、97、98、99または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、および／または（b）当該免疫グロブリン可変領域軽鎖は、配列番号3および4のいずれか一つに対して少なくとも約90、95、97、98、99または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

30

【0053】

一部の実施形態では、前述の実施形態のいずれかの抗体またはその抗原結合断片が提供され、当該抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号110～119のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖CDR1（CDR-H1）、（b）配列番号150～159のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖CDR2（CDR-H2）、（c）配列番号190～199のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖CDR3（CDR-H3）、（d）配列番号310～319のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖CDR1（CDR-L1）、（e）配列番号350～359のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖CDR2（CDR-L2）、ならびに／または（e）配列番号390～399のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖CDR3（CDR-L3）、を含む。

40

【0054】

一部の実施形態では、前述の実施形態のいずれかの抗体またはその抗原結合断片が提供され、当該抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号110～114のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖CDR1（CDR-H1）、（b）配列番号150～154のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖CDR2（CDR-H2）、（c）配列番号190～194のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖CDR3（CDR-H3）、（d）配列番号310～314のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖C

50

D R 1 (C D R - L 1)、(e) 配列番号 3 5 0 ~ 3 5 4 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖 C D R 2 (C D R - L 2)、ならびに／または (e) 配列番号 3 9 0 ~ 3 9 4 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖 C D R 3 (C D R - L 3)、を含む。

【 0 0 5 5 】

一部の実施形態では、前述の実施形態のいずれかの抗体またはその抗原結合断片が提供され、当該抗体またはその抗原結合断片は：(a) 配列番号 1 1 5 ~ 1 1 9 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖 C D R 1 (C D R - H 1)、(b) 配列番号 1 5 5 ~ 1 5 9 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖 C D R 2 (C D R - H 2)、(c) 配列番号 1 9 5 ~ 1 9 9 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖 C D R 3 (C D R - H 3)、(d) 配列番号 3 1 5 ~ 3 1 9 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖 C D R 1 (C D R - L 1)、(e) 配列番号 3 5 5 ~ 3 5 9 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖 C D R 2 (C D R - L 2)、ならびに／または (f) 配列番号 3 9 5 ~ 3 9 9 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖 C D R 3 (C D R - L 3)、を含む。

【 0 0 5 6 】

一部の実施形態では、免疫グロブリン可変領域重鎖および免疫グロブリン可変領域軽鎖を含む、前述の実施形態のいずれかの抗体またはその抗原結合断片が提供され、この場合において：(a) 当該免疫グロブリン可変領域重鎖は、配列番号 5 および 6 のいずれか一つに対して少なくとも約 9 0、9 5、9 7、9 8、9 9 または 1 0 0 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、および／または (b) 当該免疫グロブリン可変領域軽鎖は、配列番号 7 および 8 のいずれか一つに対して少なくとも約 9 0、9 5、9 7、9 8、9 9 または 1 0 0 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【 0 0 5 7 】

一部の実施形態では、前述の実施形態のいずれかの抗体またはその抗原結合断片が提供され、当該抗体またはその抗原結合断片は：(a) 配列番号 1 2 0 ~ 1 2 9 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖 C D R 1 (C D R - H 1)、(b) 配列番号 1 6 0 ~ 1 6 9 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖 C D R 2 (C D R - H 2)、(c) 配列番号 2 0 0 ~ 2 0 9 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖 C D R 3 (C D R - H 3)、(d) 配列番号 3 2 0 ~ 3 2 9 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖 C D R 1 (C D R - L 1)、(e) 配列番号 3 6 0 ~ 3 6 9 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖 C D R 2 (C D R - L 2)、ならびに／または (f) 配列番号 4 0 0 ~ 4 0 9 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖 C D R 3 (C D R - L 3)、を含む。

【 0 0 5 8 】

一部の実施形態では、前述の実施形態のいずれかの抗体またはその抗原結合断片が提供され、当該抗体またはその抗原結合断片は：(a) 配列番号 1 2 0 ~ 1 2 4 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖 C D R 1 (C D R - H 1)、(b) 配列番号 1 6 0 ~ 1 6 4 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖 C D R 2 (C D R - H 2)、(c) 配列番号 2 0 0 ~ 2 0 4 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖 C D R 3 (C D R - H 3)、(d) 配列番号 3 2 0 ~ 3 2 4 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖 C D R 1 (C D R - L 1)、(e) 配列番号 3 6 0 ~ 3 6 4 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖 C D R 2 (C D R - L 2)、ならびに／または (f) 配列番号 4 0 0 ~ 4 0 4 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖 C D R 3 (C D R - L 3)、を含む。

【 0 0 5 9 】

一部の実施形態では、前述の実施形態のいずれかの抗体またはその抗原結合断片が提供

され、当該抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号125～129のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖CDR1（CDR-H1）、（b）配列番号165～169のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖CDR2（CDR-H2）、（c）配列番号205～209のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖CDR3（CDR-H3）、（d）配列番号325～329のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖CDR1（CDR-L1）、（e）配列番号365～369のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖CDR2（CDR-L2）、ならびに／または（f）配列番号405～409のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖CDR3（CDR-L3）、を含む。

10

【0060】

一部の実施形態では、免疫グロブリン可変領域重鎖および免疫グロブリン可変領域軽鎖を含む、前述の実施形態のいずれかの抗体またはその抗原結合断片が提供され、この場合において：（a）当該免疫グロブリン可変領域重鎖は、配列番号9および10のいずれか一つに対して少なくとも約90、95、97、98、99または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、および／または（b）当該免疫グロブリン可変領域軽鎖は、配列番号11および12のいずれか一つに対して少なくとも約90、95、97、98、99または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【0061】

一部の実施形態では、前述の実施形態のいずれかの抗体またはその抗原結合断片が提供され、当該抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号130～139のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖CDR1（CDR-H1）、（b）配列番号170～179のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖CDR2（CDR-H2）、（c）配列番号210～219のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖CDR3（CDR-H3）、（d）配列番号330～339のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖CDR1（CDR-L1）、（e）配列番号370～379のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖CDR2（CDR-L2）、ならびに／または（f）配列番号410～419のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖CDR3（CDR-L3）、を含む。

20

30

【0062】

一部の実施形態では、前述の実施形態のいずれかの抗体またはその抗原結合断片が提供され、当該抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号130～134のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖CDR1（CDR-H1）、（b）配列番号170～174のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖CDR2（CDR-H2）、（c）配列番号210～214のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖CDR3（CDR-H3）、（d）配列番号330～334のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖CDR1（CDR-L1）、（e）配列番号370～374のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖CDR2（CDR-L2）、ならびに／または（f）配列番号410～414のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖CDR3（CDR-L3）、を含む。

40

【0063】

一部の実施形態では、前述の実施形態のいずれかの抗体またはその抗原結合断片が提供され、当該抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号135～139のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖CDR1（CDR-H1）、（b）配列番号175～179のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖CDR2（CDR-H2）、（c）配列番号215～219のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖CDR3（CDR-H3）、（d）配列番号335～339のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖C

50

D R 1 (C D R - L 1)、(e) 配列番号 3 7 5 ~ 3 7 9 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖 C D R 2 (C D R - L 2)、ならびに／または (f) 配列番号 4 1 5 ~ 4 1 9 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖 C D R 3 (C D R - L 3)、を含む。

【 0 0 6 4 】

一部の実施形態では、免疫グロブリン可変領域重鎖および免疫グロブリン可変領域軽鎖を含む、前述の実施形態のいずれかの抗体またはその抗原結合断片が提供され、この場合において：(a) 当該免疫グロブリン可変領域重鎖は、配列番号 1 3 および 1 4 のいずれか一つに対して少なくとも約 9 0、9 5、9 7、9 8、9 9 または 1 0 0 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、および／または (b) 当該免疫グロブリン可変領域軽鎖は、配列番号 1 5 および 1 6 のいずれか一つに対して少なくとも約 9 0、9 5、9 7、9 8、9 9 または 1 0 0 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【 0 0 6 5 】

一部の実施形態では、前述の実施形態のいずれかの抗体またはその抗原結合断片が提供され、当該抗体またはその抗原結合断片は：(a) 配列番号 2 2 0 ~ 2 2 4 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖 C D R 1 (C D R - H 1)、(b) 配列番号 2 3 5 ~ 2 3 9 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖 C D R 2 (C D R - H 2)、(c) 配列番号 2 5 0 ~ 2 5 4 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖 C D R 3 (C D R - H 3)、(d) 配列番号 4 2 0 ~ 4 2 4 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖 C D R 1 (C D R - L 1)、(e) 配列番号 4 3 5 ~ 4 3 9 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖 C D R 2 (C D R - L 2)、ならびに／または (f) 配列番号 4 5 0 ~ 4 5 4 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖 C D R 3 (C D R - L 3)、を含む。

【 0 0 6 6 】

一部の実施形態では、免疫グロブリン可変領域重鎖および免疫グロブリン可変領域軽鎖を含む、前述の実施形態のいずれかの抗体またはその抗原結合断片が提供され、この場合において：(a) 当該免疫グロブリン可変領域重鎖は、配列番号 1 7 のいずれか一つに対して少なくとも約 9 0、9 5、9 7、9 8、9 9 または 1 0 0 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、および／または (b) 当該免疫グロブリン可変領域軽鎖は、配列番号 1 5 および 1 8 のいずれか一つに対して少なくとも約 9 0、9 5、9 7、9 8、9 9 または 1 0 0 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【 0 0 6 7 】

一部の実施形態では、前述の実施形態のいずれかの抗体またはその抗原結合断片が提供され、当該抗体またはその抗原結合断片は：(a) 配列番号 2 2 5 ~ 2 2 9 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖 C D R 1 (C D R - H 1)、(b) 配列番号 2 4 0 ~ 2 4 4 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖 C D R 2 (C D R - H 2)、(c) 配列番号 2 5 5 ~ 2 5 9 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖 C D R 3 (C D R - H 3)、(d) 配列番号 4 2 5 ~ 4 2 9 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖 C D R 1 (C D R - L 1)、(e) 配列番号 4 4 0 ~ 4 4 4 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖 C D R 2 (C D R - L 2)、ならびに／または (f) 配列番号 4 5 5 ~ 4 5 9 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖 C D R 3 (C D R - L 3)、を含む。

【 0 0 6 8 】

一部の実施形態では、免疫グロブリン可変領域重鎖および免疫グロブリン可変領域軽鎖を含む、前述の実施形態のいずれかの抗体またはその抗原結合断片が提供され、この場合において：(a) 当該免疫グロブリン可変領域重鎖は、配列番号 1 9 のいずれか一つに対して少なくとも約 9 0、9 5、9 7、9 8、9 9 または 1 0 0 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、および／または (b) 当該免疫グロブリン可変領域軽鎖は、配列番号

15および20のいずれか一つに対して少なくとも約90、95、97、98、99または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【0069】

一部の実施形態では、前述の実施形態のいずれかの抗体またはその抗原結合断片が提供され、当該抗体またはその抗原結合断片は：(a) 配列番号230～234のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖CDR1(CDR-H1)、(b) 配列番号245～249のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖CDR2(CDR-H2)、(c) 配列番号260～264のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖CDR3(CDR-H3)、(d) 配列番号430～434のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖CDR1(CDR-L1)、(e) 配列番号445～449のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖CDR2(CDR-L2)、ならびに／または(f) 配列番号460～464のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖CDR3(CDR-L3)、を含む。

10

【0070】

一部の実施形態では、免疫グロブリン可変領域重鎖および免疫グロブリン可変領域軽鎖を含む、前述の実施形態のいずれかの抗体またはその抗原結合断片が提供され、この場合において：(a) 当該免疫グロブリン可変領域重鎖は、配列番号21のいずれか一つに対して少なくとも約90、95、97、98、99または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、および／または(b) 当該免疫グロブリン可変領域軽鎖は、配列番号15および22のいずれか一つに対して少なくとも約90、95、97、98、99または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

20

【0071】

一部の実施形態では、ヒトIgG1と比較して抗体依存性細胞介在性細胞傷害(ADCC)機能が低下した、および／またはヒトIgG1と比較して補体依存性細胞傷害(CDC)が低下した、定常領域(例えば、フラグメント結晶化可能(Fc)領域)を含む、前述の実施形態のいずれかの抗体またはその抗原結合断片が提供される。一部の実施形態では、前述の実施形態のいずれかの抗体またはその抗原結合断片が提供され、当該定常領域は、配列番号500～512のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列に対し、80、85、90、95、97、98、99または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、前述の実施形態のいずれかの抗体またはその抗原結合断片が提供され、当該定常領域は、配列番号500～512のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む。

30

【0072】

一部の実施形態では、EUのナンバリングに従い、(a) 297A、297Q、297G、もしくは297D、(b) 279F、279K、もしくは279L、(c) 228P、(d) 235A、235E、235G、235Q、235R、もしくは235S、(e) 237A、237E、237K、237N、もしくは237R、(f) 234A、234V、もしくは234F、(g) 233P、(h) 328A、(i) 327Q、もしくは327T、(j) 329A、329G、329Y、もしくは329R、(k) 331S、(l) 236F、もしくは236R、(m) 238A、238E、238G、238H、238I、238V、238W、もしくは238Y、(n) 248A、(o) 254D、254E、254G、254H、254I、254N、254P、254Q、254T、もしくは254V、(p) 255N、(q) 256H、256K、256R、もしくは256V、(r) 264S、(s) 265H、265K、265S、265Y、もしくは265A、(t) 267G、267H、267I、もしくは267K、(u) 268K、(v) 269N、もしくは269Q、(w) 270A、270G、270M、もしくは270N、(x) 271T、(y) 272N、(z) 292E、292F、292G、もしくは292I、(aa) 293S、(bb) 301W、(cc) 304E、(dd) 311E、311G、もしくは311S、(ee) 316F、(ff) 328V、(gg) 330

40

50

R、(h h) 3 3 9 E、もしくは3 3 9 L、(i i) 3 4 3 I、もしくは3 4 3 V、(j j) 3 7 3 A、3 7 3 G、もしくは3 7 3 S、(k k) 3 7 6 E、3 7 6 W、もしくは3 7 6 Y、(l l) 3 8 0 D、(m m) 3 8 2 D、もしくは3 8 2 P、(n n) 3 8 5 P、(o o) 4 2 4 H、4 2 4 M、もしくは4 2 4 V、(p p) 4 3 4 I、(q q) 4 3 8 G、(r r) 4 3 9 E、4 3 9 H、もしくは4 3 9 Q、(s s) 4 4 0 A、4 4 0 D、4 4 0 E、4 4 0 F、4 4 0 M、4 4 0 T、もしくは4 4 0 V、(t t) E 2 3 3 P、(u u) L 2 3 5 E、(v v) L 2 3 4 AおよびL 2 3 5 A、(w w) L 2 3 4 A、L 2 3 5 A、およびG 2 3 7 A、(x x) L 2 3 4 A、L 2 3 5 A、およびP 3 2 9 G、(y y) L 2 3 4 F、L 2 3 5 E、およびP 3 3 1 S、(z z) L 2 3 4 A、L 2 3 5 E、およびG 2 3 7 A、(a a a)、L 2 3 4 A、L 2 3 5 E、G 2 3 7 A、およびP 3 3 1 S (b b b) L 2 3 4 A、L 2 3 5 A、G 2 3 7 A、P 2 3 8 S、H 2 6 8 A、A 3 3 0 S、およびP 3 3 1 S、(c c c) L 2 3 4 A、L 2 3 5 A、およびP 3 2 9 A、(d d d) G 2 3 6 R、およびL 3 2 8 R、(e e e) G 2 3 7 A、(f f f) F 2 4 1 A、(g g g) V 2 6 4 A、(h h h) D 2 6 5 A、(i i i) D 2 6 5 A、およびN 2 9 7 A、(j j j) D 2 6 5 A、およびN 2 9 7 G、(k k k) D 2 7 0 A、(l l l) A 3 3 0 L、(m m m) P 3 3 1 AもしくはP 3 3 1 S、または(n n n) (a) ~ (m m m)の任意の組み合わせ、に対応するアミノ酸配列バリエーションを有する定常領域を含む、前述の実施形態のいずれかの抗体またはその抗原結合断片が提供される。

10

【0073】

一部の実施形態では、前述の実施形態のいずれかの抗体またはその抗原結合断片が提供され、当該組み換え抗体またはその抗原結合断片は、IgG抗体である。一部の実施形態では、前述の実施形態のいずれかの抗体またはその抗原結合断片が提供され、当該IgG抗体は、IgG1、IgG2、IgG3またはIgG4である。一部の実施形態では、前述の実施形態のいずれかの抗体またはその抗原結合断片が提供され、当該組み換え抗体またはその抗原結合断片は、ヒト、キメラまたはヒト化される。

20

【0074】

一部の実施形態では、前述の実施形態のいずれかの抗体またはその抗原結合断片が提供され、当該組み換え抗体またはその抗原結合断片は、Fab、F(ab)₂、単ドメイン抗体、または一本鎖可変断片(scFv)である。一部の実施形態では、前述の実施形態のいずれかの抗体またはその抗原結合断片が提供され、当該組み換え抗体またはその抗原結合断片は、二特异性抗体または多特异性抗体である。

30

【0075】

一部の実施形態では、前述の実施形態のいずれかの抗体またはその抗原結合断片が提供され、当該組み換え抗体またはその抗原結合断片は、CD30LとCD30の間の結合相互作用を阻害する。

【0076】

ある態様では、前述の実施形態のいずれかの組み換え抗体またはその抗原結合断片をコードする核酸がさらに提供される。また、前述の実施形態のいずれかの組み換え抗体またはその抗原結合断片を含む細胞も提供される。一部の実施形態では、細胞は、真核細胞である。一部の実施形態では、細胞は、原核細胞である。

40

【0077】

ある態様では、CD30へのCD30Lの結合を阻害する方法における使用のための、前述の実施形態のいずれかの組み換え抗体またはその抗原結合断片が提供される。さらに、細胞におけるCD30シグナル伝達の活性化を阻害する方法における使用のための、前述の実施形態のいずれかの組み換え抗体またはその抗原結合断片が提供される。また、炎症促進性サイトカインタンパク質の活性化、発現、および／または分泌を阻害する方法における使用のための、前述の実施形態のいずれかの組み換え抗体またはその抗原結合断片が提供される。

【0078】

ある態様では、その必要のある個体における自己免疫疾患の治療における使用のための

50

、前述の実施形態のいずれかの組換え抗体またはその抗原結合断片が提供される。一部の実施形態では、自己免疫疾患は、過敏性腸疾患である。一部の実施形態では、過敏性腸疾患は、潰瘍性大腸炎（UC）またはクローン病（CD）を含む。

【0079】

ある態様では、その必要のある個体における自己免疫疾患の治療方法または改善方法が提供され、当該方法は、前述の実施形態のいずれかの組み換え抗体またはその抗原結合断片を個体に投与し、自己免疫疾患を治療または改善することを含む。また、炎症性障害または自己免疫性障害を有する個体における、CD30LとCD30の結合を阻害する方法および／または低下させる方法が提供され、当該方法は、前述の実施形態の組み換え抗体またはその抗原結合断片を、当該炎症性障害または自己免疫性障害に罹患する個体に投与し、CD30LとCD30の結合を阻害すること、および／または低下させることを含む。さらに個体における炎症を低下させる方法および／または阻害する方法も提供され、当該方法は、前述の実施形態のいずれかの組み換え抗体またはその抗原結合断片を個体に投与し、炎症を低下させること、および／または阻害することを含む。

10

【0080】

一部の実施形態では、当該個体が、自己免疫疾患を有する、前述の実施形態のいずれかの方法が提供される。一部の実施形態では、当該自己免疫疾患が、過敏性腸疾患である、前述の実施形態のいずれかの方法が提供される。一部の実施形態では、当該過敏性腸疾患が、潰瘍性大腸炎（UC）またはクローン病（CD）を含む、前述の実施形態のいずれかの方法が提供される。

20

【0081】

一部の実施形態では、炎症を低下させること、および／または阻害することが、個体において、または個体の組織において、炎症促進性サイトカインの発現または分泌の量を低下させることを含む、前述の実施形態のいずれかの方法が提供される。一部の実施形態では、炎症促進性サイトカインが、インターロイキン8および／またはインターロイキン6を含む、前述の実施形態のいずれかの方法が提供される。一部の実施形態では、当該個体が、自己免疫疾患を有する、前述の実施形態のいずれかの方法が提供される。一部の実施形態では、当該自己免疫疾患が、過敏性腸疾患である、前述の実施形態のいずれかの方法が提供される。一部の実施形態では、当該過敏性腸疾患が、潰瘍性大腸炎（UC）またはクローン病（CD）を含む、前述の実施形態のいずれかの方法が提供される。

30

【図面の簡単な説明】

【0082】

3. 図面の簡単な説明

【図1-1】図1A～1Eは、B16-huCD30L細胞結合アッセイにおける様々な抗CD30L抗体の用量依存性の曲線（1番左の列）、デュアル細胞アッセイにおけるIL-8放出の阻害／遮断（B16-huCD30L細胞およびK299細胞）（左から2番目の列）、rhCD30Lへの結合に関するELISAアッセイ（左から3番目の列）、およびhuCD30LへのCD30-Fcの結合に関する抗体介在性遮断のELISAアッセイ（左から4番目の列）、を示す。ELISAの単位は、OD450nmである。細胞結合アッセイの単位は、平均蛍光強度（MFI）である。図1A：クローン2__生殖細胞系列化された62、63、64および65の結果。図1B：クローン66、67、68、69、70および71の結果。図1C：クローン72、73、74、75、76および77の結果。

40

【図1-2】図1D：クローン78、79、80および8の結果。図1E：クローン82、83、84および85の結果。

【0083】

【図2】図2は、トリプシン、キモトリプシン、ASP-N、エラスターゼ、および／またはサーモリシンのタンパク質分解から生成されたペプチドの重複マッピングを示すものであり、ペプチドシグネチャが、CD30L ECD配列の94.76%をカバーしていることを実証する。

50

【0084】

【図3】図3は、CD30L ECD配列（配列番号34）部分において、架橋試験および質量分析試験から決定されたエピトープを示す。

【0085】

【図4】図4A～4Jは、特定されたCD30L上のエピトープの3次元構造を示す。CD30L PDBの構造は、エピトープ部位上に青色で示されている。暗灰色のCD30Lのアミノ酸は、配列番号34の16～30（KGGNCSEDL L C I L K R）および48～64（K T K L S W N K D G I L H G V R Y）に相当する。図4A～4E：正面図（4A）、背面図（4B）、側面図1（4C）、側面図2（4D）、および上面図（4E）のリボン／表面の描写。図4F～4J：正面図（4F）、背面図（4G）、側面図1（4H）、側面図2（4I）、および上面図（4J）のリボン描写。

10

【0086】

【図5-1】図5Aは、CD30L発現細胞に結合する抗CD30Lを決定するため、および抗CD30Lによる、CD30L発現細胞へのCD30の結合の遮断／阻害を決定するための細胞結合アッセイを示す。図5Bおよび図5Cは、図5Aに示される細胞結合アッセイから得られた生殖細胞系列化クローン2の代表的な結合曲線を示す。5Bは、ヒトCD30L発現B16細胞への結合を示し、5Cは、カニクイザルCD30L発現HEK293細胞への結合を示す。図5Dおよび図5Eは、図5Aに示される細胞結合アッセイから得られた生殖細胞系列化クローン2の代表的な遮断曲線を示し、5Dは、ヒトCD30L発現B16細胞に対する遮断曲線、および5Eは、カニクイザルCD30L発現HEK293細胞に対する遮断曲線を示す。

20

【図5-2】図5Fは、精製されたCD30Lへの抗CD30Lの結合を決定するためのELISAの構成を示し、図5Gは、抗CD30Lによる、CD30とCD30Lの遮断／阻害を決定するためのELISAの構成を示す。図5Hは、図5Fに示されるELISAアッセイを用いた、生殖細胞系列化クローン2の代表的な結合曲線を示し、図5Iは、図5Gに示されるELISAアッセイを用いた、生殖細胞系列化クローン2の代表的な遮断曲線を示す。

【図5-3】図5Jは、デュアル細胞IL-8放出アッセイを示す。このアッセイにおいて、CD30発現細胞は、CD30-CD30L相互作用を介したCD30L発現細胞とのライゲーションによるシグナル伝達の際にIL-8を放出する。図5Kおよび図5Lは、図5Jに示されるデュアル細胞アッセイから得られた生殖細胞系列化クローン2の代表的なIL-8放出曲線を示し、図5Kは、ヒトCD30L発現B16細胞を用いたIL-8放出曲線を示し、5Lは、カニクイザルCD30L発現HEK293細胞を用いたIL-8放出曲線を示す。

30

【0087】

【図6】図6A～6Dは、インビボでのカニクイザルT細胞依存性抗体反応における抗CD30Lの効果を示す。図6Aは、指定される様々な処置をされた動物の血清中のKLH特異的IgM値の経時変化を示す。図6Bは、図6Aの曲線に基づく、様々な処置後の全体的な抗KLH IgM値（曲線下面積）を示す。図6Cは、指定される様々な処置をされた動物の血清中のKLH特異的IgG値の経時変化を示す。図6Dは、図6Cの曲線に基づく、様々な処置後の全体的な抗KLH IgG値（曲線下面積）を示す。

40

【発明を実施するための形態】

【0088】

4, 発明を実施するための形態

例えばIBDなどの自己免疫性障害に利用可能な治療法の数には限定されており、自己免疫性の疾患、障害およびそれらに関連する症状の治療において新しい治療法の開発は困難なものであった。相当数の抗炎症治療法が効果的な治療応答を得られず、または継続的な応答を得られない。さらに、効果のない抗炎症治療法で患者が治療される間にも疾患は悪化する。そのような非応答性の患者にとって、唯一の治療法は外科手術であり、一般的には狭窄部形成術（腸管の再形成）または切除（腸管の除去）の形態の外科手術である。I

50

BDの外科的治療は侵襲的であり、手術を受ける患者の推定で3分の1に、例えば吻合部漏出、感染および出血などの術後リスクを引き起こす。したがって、治療に対する様々な、および／または一貫性のない応答と組み合わせ、疾患病因および臨床経過の不均一性から、例えばIBDなどの自己免疫障害を治療するための標的化治療アプローチが望ましい治療戦略であると示唆される。しかし、IBD患者、特に既存のIBD抗炎症療法に応答しない可能性のある患者において効果的な標的化治療はほとんど特定されていない。したがって、例えば、IBDの病因を特異的に標的とする、IBDなどの自己免疫疾患を治療するための新規治療法に対するニーズが存在する。

【0089】

本明細書において、CD30リガンド(CD30L)を標的とし、結合する抗体が記載され、特定の例では、例えば、IBDなどの自己免疫性障害の治療のための効果的な標的化治療アプローチが提供される。概してある態様では、本明細書に記載される抗体は、CD30LとCD30の間の相互作用を阻害して、免疫活性化(例えば、炎症応答)を効果的に減少させ、阻害し、または防止する。CD30リガンド(CD30L、CD153、またはTNFSF8とも呼称される)は、腫瘍壊死因子(TNF)ファミリーの一種である。CD30Lは、活性化T細胞やB細胞を含む免疫細胞上に発現される膜貫通型タンパク質である。一般的に、その受容体であるCD30との相互作用の後、CD30Lは、TNF受容体関連因子1(TRAF1)、TRAF2、3および5の調節を介してシグナル伝達を誘導し得る。CD30-CD30Lの間の相互作用によって、免疫細胞(例えば、T細胞)の活性化(例えば、免疫細胞増殖の刺激、サイトカインの放出など)、および炎症反応の活性化が誘導される。したがって、CD30Lを標的とする本明細書に記載の抗体は、個体における、CD30-CD30L介在性の免疫細胞活性化および／または炎症性応答の活性化を予防し、阻害し、または減少させるのに有用である。特定の例では、個体における、CD30-CD30L介在性の免疫細胞活性化および／または炎症性応答の活性化の予防、阻害または減少は、例えば、IBDなどの自己免疫障害の治療に有用である。

【0090】

4.1 抗CD30L抗体

CD30リガンド(CD30L)に結合する組換え抗体またはその抗原結合断片が本明細書に記載される。本明細書で使用される場合、CD30リガンドまたはCD30LまたはヒトCD30L(腫瘍壊死因子リガンドスーパーファミリーメンバー8、CD153、CD30L、CD30LG、TNLG3Aとも知られ、呼称される)とは、ヒト(ホモサピエンス)CD30L遺伝子の発現およびプロセッシングを受けた形態を含む、任意のタンパク質を指し、特定の実施形態では、UniProtKB/Swiss-Prot P32971(NCBI Reference Sequence: NM_001244.4 → NP_001235.1またはNM_001252290.1 → NP_001239219.1)と指定される。本明細書で使用される場合、「CD30L」という用語は、野生型タンパク質、ならびにそのすべての天然バリエーションおよび／またはアイソフォーム、ならびにすべての転写バリエーション、翻訳後修飾バリエーション(例えば、UniProtKB/Swiss-Prot P32971での記録の一部として記載される)を含む。抗体はさらに、CD30LとCD30の間の相互作用を遮断し、炎症促進性サイトカインの放出を阻害する。

【0091】

メンバーのリストを伴う文言で使用される場合、「および／または」という用語は、すべてのメンバーを個別に含むことが意図され、およびメンバーの完全リストまたは部分リストのすべての組み合わせを含むことが意図される。例えば、本明細書において「Aおよび／またはB」という文言は、AおよびBの両方、AまたはB、A(単独)ならびにB(単独)を含むことが意図される。同様に、例えば、「A、B、および／またはC」などの文言で使用される場合、「および／または」という用語は、以下の実施形態の各々を包含することが意図される：A、BおよびC；A、BまたはC；AまたはC；AまたはB；B

または C ; A および C ; A および B ; B および C ; A (単独) ; B (単独) ; ならびに C (単独) 。

【 0 0 9 2 】

本開示は、「含むこと」という用語を含む実施形態が本明細書において提供される場合には、たとえそのような類似の実施形態が明示的に提供されていなくとも、「～からなる」および／または「本質的に～からなる」として記載される類似の実施形態も提供されることを提供する。本開示はさらに、「本質的に～からなる」という文言を含む実施形態が本明細書に記載される場合には、「～からなる」として記載される類似の実施形態も提供されることを提供する。また本開示は、「～からなる」という文言を含む実施形態が本明細書に記載される場合には、「本質的に～からなる」として記載される類似の実施形態も提供されることを提供する。

10

【 0 0 9 3 】

本明細書に引用される全ての出願、公表文献、特許および他の参考文献、GenBank の引用、ならびに ATCC の引用は、参照によりその全体が組み込まれる。矛盾がある場合、定義を含む本明細書が優先される。

【 0 0 9 4 】

本明細書で使用される場合、数値は多くの場合、本書全体を通して範囲の形式で提示される。範囲形式の使用は、単に利便性および簡潔性を目的としており、文脈上に別段の明示がない限り、本発明の範囲に対する柔軟性のない限定として解釈されるべきではない。したがって、範囲の使用には、文脈上に別段の明示がない限り、全ての可能性のある部分範囲、当該範囲内の全ての個々の数値、およびそのような範囲内の整数、または範囲内の値もしくは整数の分数を含むすべての数値または数値範囲を明示的に含む。この構成は、範囲の広さにかかわらず、また本特許文書全体にわたりすべての文脈において適用される。したがって、例えば、90～100% の範囲という言及は、91～99%、92～98%、93～95%、91～98%、91～97%、91～96%、91～95%、91～94%、91～93% などを含む。90～100% の範囲という言及も、91%、92%、93%、94%、95%、95%、97% など、ならびに 91.1%、91.2%、91.3%、91.4%、91.5% など、92.1%、92.2%、92.3%、92.4%、92.5% などを含む。

20

【 0 0 9 5 】

さらに、1～3、3～5、5～10、10～20、20～30、30～40、40～50、50～60、60～70、70～80、80～90、90～100、100～110、110～120、120～130、130～140、140～150、150～160、160～170、170～180、180～190、190～200、200～225、225～250 の範囲という言及は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20 などを含む。さらなる例では、25～250、250～500、500～1,000、1,000～2,500、2,500～5,000、5,000～25,000、25,000～50,000 の範囲という言及は、例えば、25、26、27、28、29・・・250、251、252、253、254・・・500、501、502、503、504・・・などの値の内にある、もしくはそれら値を包含する任意の数値または範囲を含む。

30

40

【 0 0 9 6 】

また本明細書で使用される場合、一連の範囲が、本明細書全体を通して開示される。一連の範囲の使用には、別の範囲を提供するための上の範囲および下の範囲の組み合わせが含まれる。この構成は、範囲の広さにかかわらず、また本特許文書全体にわたりすべての文脈において適用される。したがって例えば、5～10、10～20、20～30、30～40、40～50、50～75、75～100、100～150 などの一連の範囲への言及は、例えば、5～20、5～30、5～40、5～50、5～75、5～100、5～150、および 10～30、10～40、10～50、10～75、10～100、10～150、および 20～40、20～50、20～75、20～100、20～150

50

などの範囲を含む。

【0097】

一部の実施形態では、「約」という用語は、10%以内、9%以内、8%以内、7%以内、6%以内、5%以内、4%以内、3%以内、2%以内、1%以内の平均、または所与の値、量もしくは範囲を下回る平均を意味する。例えば、参照可変領域に対して約90%の同一性を備えた抗体可変領域は、当該参照可変領域に対して、82%～98%の同一性を備え得る。

【0098】

一つの分子が他の分子に結合するという状況下で使用される場合、「～に特異的に結合する」、「特異的結合」および類似の用語は、例えば表面プラズモン共鳴（SPR）、蛍光活性化細胞ソーティング（FACS）分析、結合平衡除外法（KinExA）、等温滴定定熱計（ITC）、放射免疫アッセイ（RIA）、および酵素結合免疫吸着アッセイ（ELISA）などの実験技術を使用して決定されたときに、任意の交差反応性抗原または標的外抗原（まとめて非標的抗原）よりも有意に高いアフィニティで、一つの分子が他の分子に結合することを意味する。親和性で他方の分子に結合することを意味する。典型的には、特異的反応または選択的反応は、非標的シグナルまたは非標的結合のノイズの少なくとも2倍であり、非標的結合の10倍を超えて高い場合もある。例えば、抗体特異性に関する考察については、Fundamental Immunology 332-36（Paul ed., 2d ed. 1989）を参照のこと。対象標的（例えば、標的のCD30L）に結合する抗体またはその抗原結合断片は、十分なアフィニティで標的に結合するものであり、それにより、当該抗体またはその抗原結合断片は、標的を発現する細胞または組織の標的化において治療剤として有用であり、他のタンパク質とはそれほど交差反応しない。かかる実施形態では、「非標的」タンパク質への抗体または抗原結合断片の結合の程度は、例えばFACS分析、SPR、KinExA、ITC、ELISAまたはRIAにより判定されたとき、その特定の標的タンパク質への抗体またはその抗原結合断片の結合の約10%未満である。特異的結合は、例えば、対照分子の結合と比較した、分子の結合を決定することによって測定することができる。対照分子は一般的に、結合活性を有さない類似構造の分子である。例えば、特異的結合は、過剰な非標識標的など、標的と類似した対照分子との競合によって決定することができる。この場合において、標識された標的のプロブへの結合が、過剰量の非標識標的によって競合的に阻害された場合、特異的結合と示唆される。したがって、「特異的結合」、特定の標的「に特異的に結合する」、特定の標的を「特異的に阻害する」、特定の標的を「特異的に遮断する」、または特定の標的「に対して特異的である」という用語は、本明細書において、非標的に実質的に結合することなく、または非標的を阻害することなく、分子が特定の標的に結合する、特定の標的を遮断する、または特定の標的を阻害する場合の結合、遮断または阻害を指す。特定の実施形態では、本明細書に提供される抗CD30L抗体またはその抗原結合断片は、CD30Lに特異的に結合する。一部の実施形態では、CD30Lに特異的に結合する抗CD30L抗体またはその抗原結合断片は、非関連タンパク質を含む別の物質よりも、当該抗体がより頻繁に、より速く、より長期間、より高いアフィニティで、または前述のいくつかの組み合わせで、CD30Lと反応する、または会合することを示す。

【0099】

本明細書で使用される場合、CD30-CD30Lの結合もしくは相互作用、CD30L介在性のCD30シグナル伝達、または他のCD30Lの生化学的もしくは生物学的な機能に関連して使用される場合、「阻害する」、「阻害すること」、または「阻害」という用語は、CD30-CD30Lの結合もしくは相互作用、CD30L介在性のCD30シグナル伝達、または他のCD30Lの生化学的もしくは生物学的な機能（例えば、CD30発現細胞におけるCD30L介在性のIL-8放出）を減少させる、減弱させる、低下させる、低減させる、または完全に消失させることを意味することが意図される。例えば、CD30-CD30Lの結合もしくは相互作用、CD30L介在性のCD30シグナル伝達、または他のCD30Lの生化学的もしくは生物学的な機能の当該阻害は、CD3

10

20

30

40

50

0-CD30Lの結合もしくは相互作用、CD30L介在性のCD30シグナル伝達、または他のCD30Lの生化学的もしくは生物学的な機能の10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、または99%の低下であってもよい。他の例では、CD30-CD30Lの結合もしくは相互作用、CD30L介在性のCD30シグナル伝達、または他のCD30Lの生化学的もしくは生物学的な機能の当該阻害は、CD30-CD30Lの結合もしくは相互作用、CD30L介在性のCD30シグナル伝達、または他のCD30Lの生化学的もしくは生物学的な機能の完全な廃絶であってもよい。一つの実施形態では、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片は、CD30-CD30Lの結合もしくは相互作用、CD30L介在性のCD30シグナル伝達、または他のCD30Lの生化学的もしくは生物学的な機能を、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、または少なくとも99%阻害した。別の実施形態では、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片は、CD30-CD30Lの結合もしくは相互作用、CD30L介在性のCD30シグナル伝達、または他のCD30Lの生化学的もしくは生物学的な機能を、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、または約99%まで阻害した。さらに別の実施形態では、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片は、CD30-CD30Lの結合もしくは相互作用、CD30L介在性のCD30シグナル伝達、または他のCD30Lの生化学的もしくは生物学的な機能を完全に廃絶させた。

【0100】

本明細書で使用される場合、CD30-CD30Lの結合もしくは相互作用、CD30L介在性のCD30シグナル伝達、または他のCD30Lの生化学的もしくは生物学的な機能に関連して使用される場合、「遮断する」または「遮断すること」という用語は、CD30-CD30Lの結合もしくは相互作用、CD30L介在性のCD30シグナル伝達、または他のCD30Lの生化学的もしくは生物学的な機能（例えば、CD30発現細胞におけるCD30L介在性のIL-8放出）を、残存するCD30-CD30Lの結合もしくは相互作用、CD30L介在性のCD30シグナル伝達、または他のCD30Lの生化学的もしくは生物学的な機能がもはや生物学的に意義がない程度にまで減少させる、減弱させる、低下させる、低減させる、または完全に消失させることを意味することが意図される。例えば、CD30-CD30Lの結合もしくは相互作用、CD30L介在性のCD30シグナル伝達、または他のCD30Lの生化学的もしくは生物学的な機能の当該遮断は、CD30-CD30Lの結合もしくは相互作用、CD30L介在性のCD30シグナル伝達、または他のCD30Lの生化学的もしくは生物学的な機能の60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、または99%の低下であってもよい。他の例では、CD30-CD30Lの結合もしくは相互作用、CD30L介在性のCD30シグナル伝達、または他のCD30Lの生化学的もしくは生物学的な機能の当該遮断は、CD30-CD30Lの結合もしくは相互作用、CD30L介在性のCD30シグナル伝達、または他のCD30Lの生化学的もしくは生物学的な機能の完全な廃絶であってもよい。一つの実施形態では、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片は、CD30-CD30Lの結合もしくは相互作用、CD30L介在性のCD30シグナル伝達、または他のCD30Lの生化学的もしくは生物学的な機能の少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、または少なくとも99%を減少させることによって、CD30-CD30Lの結合もしくは相互作用、CD30L介在性のCD30シグナル伝達、または他のCD30Lの生化学的もしくは生物学的な機能を遮断し、その結果、残存するCD30-CD30Lの結合もしくは相互作用、CD30L介在性のCD30シグナル伝達、または他のCD30Lの生化学的もしくは生物学的な機能はも

はや生物学的に意義がない。別の実施形態では、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片は、CD30-CD30Lの結合もしくは相互作用、CD30L介在性のCD30シグナル伝達、または他のCD30Lの生化学的もしくは生物学的な機能の約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、または約99%まで、CD30-CD30Lの結合もしくは相互作用、CD30L介在性のCD30シグナル伝達、または他のCD30Lの生化学的もしくは生物学的な機能を遮断し、その結果、残存するCD30-CD30Lの結合もしくは相互作用、CD30L介在性のCD30シグナル伝達、または他のCD30Lの生化学的もしくは生物学的な機能はもはや生物学的に意義がない。さらに別の実施形態では、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片は、CD30-CD30Lの結合もしくは相互作用、CD30L介在性のCD30シグナル伝達、または他のCD30Lの生化学的もしくは生物学的な機能を遮断する、例えば完全に廃絶させる。

【0101】

「抗体依存性細胞介在性細胞傷害」または「ADCC」とは、特定の細胞傷害性細胞（例えば、ナチュラルキラー（NK）細胞、好中球およびマクロファージ）上に存在するFc受容体（FcR）に結合した分泌型免疫グロブリンが、これら細胞障害性エフェクター細胞を抗原担持標的細胞に特異的に結合させ、続いて細胞毒素を用いて標的細胞を殺傷させるタイプの細胞障害性を指す。抗体は、細胞障害性細胞を「武装させる」。ゆえにかかる殺傷には絶対に必要である。ADCCを介在する主要な細胞であるNK細胞は、FcγRIIIのみを発現し、一方で単球はFcγRI、FcγRII、およびFcγRIIIを発現する。造血細胞上のFcRの発現も知られている（例えば、Ravetch and Kinet, 1991, Annu. Rev. Immunol. 9: 457-92を参照のこと）。対象分子のADCC活性を評価するために、インビトロのADCCアッセイ（例えば、米国特許第5,500,362号および第5,821,337号）を実施することができる。そのようなアッセイに有用なエフェクター細胞としては、末梢血単核細胞（PBMC）およびナチュラルキラー（NK）細胞が挙げられる。あるいは、または追加的に、対象分子のADCC活性は、例えば動物モデル（例えば、Clynes et al., 1998, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95: 652-56を参照のこと）においてインビボで評価してもよい。ADCC活性がほとんどない、または全くない抗体を選択して使用してもよい。

【0102】

「抗体依存性細胞貪食」または「ADCP」とは、特定の貪食細胞（例えば、好中球、単球およびマクロファージ）上に存在するFc受容体（FcR）に結合した免疫グロブリンが、これら貪食細胞を抗原担持標的細胞に特異的に結合させ、続いて標的細胞を殺傷させることができた場合の単球またはマクロファージ介在性の貪食を介した標的細胞の破壊を指す。対象分子のADCP活性を評価するために、インビトロのADCPアッセイ（例えば、Bracher et al., 2007, J. Immunol. Methods 323: 160-71を参照のこと）を実施することができる。そのようなアッセイに有用な貪食細胞としては、末梢血単核細胞（PBMC）、PBMCから精製された単球、または単核型に分化したU937細胞が挙げられる。あるいは、または追加的に、対象分子のADCP活性は、例えば動物モデル（例えば、Wallace et al., 2001, J. Immunol. Methods 248: 167-82を参照のこと）においてインビボで評価してもよい。ADCP活性がほとんどない、または全くない抗体を選択して使用してもよい。

【0103】

「補体依存性細胞傷害」または「CDC」とは、補体存在下での標的細胞の溶解を指す。古典的補体経路の活性化は、補体系の第一成分（C1q）が、同族抗原に結合した（適切なサブクラスの）抗体に結合することによって開始される。補体活性化を評価するために、CDCアッセイ（例えば、Gazzano-Santoro et al., 1996, J. Immunol. Methods 202: 163を参照のこと）を実施してもよ

い。Fc領域アミノ酸配列が改変され（バリエーションFc領域を有するポリペプチド）、C1q結合能力が上昇した、または低下したポリペプチドバリエーションが報告されている（例えば、米国特許第6,194,551号、WO1999/51642、Idusogie et al., 2000, J. Immunol. 164:4178-84を参照のこと）。CDC活性がほとんどない、または全くない抗体を選択して使用してもよい。

【0104】

本明細書に提供される場合、「抗体」という用語は、そのもっとも広い意味で使用され、インタクトな抗体およびその機能性（抗原結合）抗体断片を含む、ポリクローナル抗体およびモノクローナル抗体を含み、断片抗原結合（Fab）断片、F(ab')₂断片、Fab'断片、Fv断片、組み換えIgG（rIgG）断片、一本鎖可変断片（sFvまたはscFv）を含む一本鎖抗体断片、および単ドメイン抗体（例えば、sdAb、sdFv、ナノボディ）断片が挙げられる。当該用語は、遺伝子操作された、および／または別段により改変されたタイプの免疫グロブリンを包含し、例えば、イントラボディ、ペプチボディ、キメラ抗体、完全ヒト抗体、ヒト化抗体およびヘテロコンジュゲート抗体、例えば二特異性などの多特異性抗体、ダイアボディ、トリアボディおよびテトラボディ、タンデムジースcFv、タンデムトリースcFvを包含する。別段の記載がない限り、「抗体」という用語は、その機能性抗体断片を包含するものとして理解されたい。当該用語は、IgGおよびそのサブクラス、IgM、IgE、IgA、ならびにIgDを含む、任意のクラスまたはサブクラスの抗体を含む、インタクトな抗体または完全長抗体も包含する。抗体は、ヒトIgG1定常領域を含み得る。抗体は、ヒトIgG4定常領域を含み得る。

【0105】

提供される抗体は、モノクローナル抗体として有用であり、ポリクローナル抗体組成物において有用であり、多特異性抗体（例えば、二特異性抗体および多反応性抗体）として有用であり、および抗体断片（例えば、scFv様式）として有用である。本明細書に提供される抗体は、抗体コンジュゲート、および例えばキメラ分子などの抗体を含む分子も含む。ゆえに抗体としては限定されないが、完全長抗体およびネイティブ抗体、ならびにその結合特異性を保持しているそれらの断片および部分、例えば、任意の数の免疫グロブリンクラスおよび／またはアイソタイプ（例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、IgD、IgEおよびIgM）を有するものを含む、その任意の特異的結合部分；ならびに限定されないが、Fab、F(ab')₂、Fv、およびscFv（一本鎖または関連実体）を含む、それらの生物学的関連（抗原結合）断片または特異的結合部分が挙げられる。モノクローナル抗体は概して、実質的に均質な抗体組成内にあるものであり、したがって、モノクローナル抗体組成物内に含まれる任意の個々の抗体は、わずかな量で存在する可能性がある自然発生的変異体を除き、同一である。ポリクローナル抗体は、概して二つ以上の異なる決定基（エпитープ）に対して指向する、様々な配列の異なる抗体を含む調製物である。モノクローナル抗体は、ヒトIgG1定常領域を含み得る。モノクローナル抗体は、ヒトIgG4定常領域を含み得る。

【0106】

「相補性決定領域」および「CDR」という用語は、「超可変領域」または「HVR」と同義であり、当分野において、抗原特異性および／または結合アフィニティを付与する、抗体可変領域内のアミノ酸の非連続的な配列を指すことが知られている。一般的に、各重鎖可変領域において三つのCDR（CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3）、および各軽鎖可変領域において三つのCDR（CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3）がある。「フレームワーク領域」および「FR」は、当分野において、重鎖および軽鎖の可変領域の非CDR部分を指すことが知られている。一般的に、完全長の各重鎖可変領域に四つのFR（FR-H1、FR-H2、FR-H3、およびFR-H4）、および完全長の各軽鎖可変領域に四つのFR（FR-L1、FR-L2、FR-L3、およびFR-L4）がある。所与のCDRまたはFRの正確なアミノ酸配列の境界は、以下によって記載されるものをはじめとする、多くの公知のスキームのいずれかを使用して容易に決定することができる：Kabate et al. (1991), "Sequences of

Proteins of Immunological Interest,” 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (「Kabat」ナンバリングスキーム)、Al-Lazikani et al., (1997) JMB 273, 927-948 (「Chothia」ナンバリングスキーム); MacCallum et al., J. Mol. Biol. 262:732-745 (1996), “Antibody-antigen interactions: Contact analysis and binding site topography,” J. Mol. Biol. 262, 732-745. (「Contact」ナンバリングスキーム); Lefranc MP et al., “IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor variable domains and Ig superfamily V-like domains,” Dev Comp Immunol, 2003 Jan; 27 (1): 55-77 (「IMGT」ナンバリングスキーム); Honegger A and Pluckthun A, “Yet another numbering scheme for immunoglobulin variable domains: an automatic modeling and analysis tool,” J Mol Biol, 2001 Jun 8; 309 (3): 657-70. (「Aho」ナンバリングスキーム); および Whitley NR and Rees AR, “WAM: an improved algorithm for modelling antibodies on the WEB,” Protein Eng. 2000 Dec; 13 (12): 819-24 (「AbM」ナンバリングスキーム)。本明細書に記載される抗体のCDRは、Kabat、IMGT、Chothia、AbM、Aho、Contactナンバリングスキーム、またはそれらの任意の組み合わせによって定義されてもよい。

【0107】

所与のCDRまたはFRの境界は、識別に使用されるスキームに応じて変化し得る。例えば、Kabatスキームは構造アライメントに基づくが、Chothiaスキームは構造情報に基づいている。KabatおよびChothiaの両スキームのナンバリングは、最も普遍的な抗体領域の配列長に基づいており、挿入は挿入文字、例えば「30a」によって適合され、欠失は一部の抗体に見られる。二つのスキームは、特定の挿入および欠失（インデル）を異なる位置に配置し、結果としてナンバリングが異なってくる。Contactスキームは複雑な結晶構造の分析に基づいており、多くの点でChothiaナンバリングスキームと類似している。様々なナンバリングスキーム、および各ナンバリングスキームによるCDR協会を、以下の表26に要約する。

【0108】

【表1】

表26：様々なナンバリングスキームによるCDR境界

	<u>IMGT</u>	<u>Kabat</u>	<u>AbM</u>	<u>Chothia</u>	<u>Contact</u>	<u>Aho</u>
CDR-H1 (VH CDR1)	27-38	31-35	26-35	26-32	30-35	25-40
CDR-H2 (VH CDR2)	56-65	50-65	50-58	52-56	47-58	58-77
CDR-H3 (VH CDR3)	105-117	95-102	95-102	96-101	93-101	109-137
CDR-L1 (VL CDR1)	27-38	24-34	24-34	26-32	30-36	25-40
CDR-L2 (VL CDR2)	56-65	50-56	50-56	50-52	46-55	58-77
CDR-L3 (VL CDR3)	105-117	89-97	89-97	91-96	89-96	109-137

【0109】

したがって、「Kabatにある可変領域残基のナンバリング」または「Kabatにあるアミノ酸位置のナンバリング」、およびそれらの変形とは、上記のKabatらにお

ける抗体コンピレーションの重鎖可変領域または軽鎖可変領域に使用されるナンバリングシステムを指す。このナンバリングシステムを使用すると、実際の線形アミノ酸配列は、可変ドメインのFRもしくはCDRの短縮型または挿入に対応する、より少ないアミノ酸または追加のアミノ酸を含有することができる。例えば、重鎖可変ドメインは、残基52の後に一アミノ酸挿入(Kabatにより残基52a)、および残基82の後に三個の挿入残基(例えば、Kabatにより残基82a、82b、および82c)を含むことができる。残基のKabatナンバリングは、所与の抗体について、抗体の相同性配列の領域でのアライメントによって、「標準的な」Kabatナンバリング付け配列を用いて決定することができる。Kabatナンバリングシステムは一般的に、可変ドメイン中の残基(軽鎖のおよそ残基1~107、および重鎖の残基1~113)に言及する際に使用される(例えば、上記のKabatら)。「EUナンバリングシステム」または「EUインデックス」は一般的に、免疫グロブリン重鎖定常領域中の残基に言及する際に使用される(例えば、上記のKabatらに置いて報告されるEUインデックス)。「KabatにあるEUインデックス」とは、ヒトIgG1 EU抗体の残基ナンバリングを指す。例えば、AbM、Chothia、Contact、IMGT、およびAhoによるナンバリングシステムなどの他のナンバリングシステムも報告されている。

【0110】

「可変領域」または「可変ドメイン」という用語は、抗原への抗体の結合に関与する、抗体の重鎖または軽鎖のドメインを指す。天然抗体の重鎖および軽鎖(それぞれVHおよびVL)の可変ドメインは概して類似した構造を有しており、各ドメインは四個の保存フレームワーク領域(FR)と三個のCDR(例えば、Kindt et al. Kuby Immunology, 6th ed., W. H. Freeman and Co., page 91 (2007)を参照のこと)を備える。一つのVHドメインまたはVLドメインで、抗原結合特異性を付与するのに充分であり得る。さらに、抗原に結合する抗体のVHドメインまたはVLドメインを使用して、相補的なVLドメインまたはVHドメインのライブラリをそれぞれスクリーニングすることにより、特定の抗原に結合する抗体が単離されてもよい(例えば、Portolano et al., J. Immunol. 150: 880-887 (1993); Clarkson et al., Nature 352: 624-628 (1991)を参照のこと)。

【0111】

抗体に関連して使用される場合の「重鎖」という用語は、約50~70kDaのポリペプチド鎖を指しており、アミノ末端部分は、約120~130アミノ酸以上の可変領域を含み、カルボキシ末端部分は、定常領域を含む。定常領域は、重鎖定常領域のアミノ酸配列に基づいて、アルファ(α)、デルタ(δ)、イプシロン(ϵ)、ガンマ(γ)、およびミュー(μ)と称される五つの異なるタイプ(例えば、アイソタイプ)のうちの一つであってもよい。異なる重鎖は、サイズが異なっている： α 、 δ および γ はおよそ450アミノ酸を含有するが、 μ および ϵ はおよそ550アミノ酸を含有する。軽鎖と組み合わせた場合、これらの異なるタイプの重鎖は五種のよく知られた抗体クラスであるIgA、IgD、IgE、IgGおよびIgMとなり、四種のサブクラス、すなわちIgG1、IgG2、IgG3およびIgG4を含む。重鎖は、ヒト重鎖であってもよい。

【0112】

抗体に関連して使用される場合の「軽鎖」という用語は、約25kDaのポリペプチド鎖を指しており、アミノ末端部分は、約100~110アミノ酸以上の可変領域を含み、カルボキシ末端部分は、定常領域を含む。軽鎖のおよその長さは、211~217アミノ酸である。定常ドメインのアミノ酸配列に基づき、カッパ(κ)またはラムダ(λ)と呼ばれる、二種の異なるタイプがある。軽鎖のアミノ酸配列は、当分野で公知である。軽鎖は、ヒト軽鎖であってもよい。

【0113】

提供される抗体には、抗体断片が含まれる。「抗体断片」、「抗原-結合断片」、「抗原-結合ドメイン」、「抗原-結合領域」、「抗原結合断片」、「抗原結合ドメイン」、

「抗原結合領域」、および類似の用語は、インタクトな抗体が結合する抗原に結合する、インタクトな抗体の一部を含む、インタクトな抗体以外の分子を指す。抗原断片の例としては限定されないが、 F_v 、 Fab 、 Fab' 、 $Fab'-SH$ 、 $F(ab)_2$ ダイアボディ；線形抗体；一本鎖抗体分子（例えば、 $scFv$ または sFv ）；および抗体断片から形成された多特異性抗体が挙げられる。特定の実施形態では、抗体は、可変重鎖領域および／または可変軽鎖領域を含む、例えば $scFv$ などの一本鎖抗体断片である。概して、抗体断片または抗原結合断片は、結合特異性を付与するのに十分な、親抗体に由来するCDRを一つ以上備える。

【0114】

本明細書で使用される場合、抗体結合、または特異的標的への結合に関する「接触」という用語は、列挙される接触残基のうちの5個以内、4個以内、3個以内またはそれ以下の可変領域またはCDRのアミノ酸残基を指す。接触には、水素結合、ファンデルワールス相互作用、および抗体の可変領域またはCDRのアミノ酸残基と列挙される残基との間の塩架橋形成が含まれる。

【0115】

抗体断片は、限定されないが、インタクトな抗体のタンパク質分解消化、ならびに組換え宿主細胞による産生を含む、様々な技術によって作製することができる。一部の実施形態では、抗体は、組み換え作製された断片であり、例えば、自然界には存在しない配置を含む断片、例えば、二個以上の抗体の領域または鎖がポリペプチドリンカーなどの合成リンカーにより結合された断片、および／または天然のインタクトな抗体の酵素消化では産生されない断片である。一部の態様では、抗体断片は、 $scFv$ である。

【0116】

概してヒト化抗体は、全てのCDR、または実質的に全てのCDRのアミノ酸残基が非ヒトCDRに由来し、全てのFRまたは実質的に全てのFRのアミノ酸残基がヒトFRに由来している抗体である。ヒト化抗体は、任意選択的に、ヒト抗体に由来する抗体定常領域の少なくとも一部を含んでもよい。非ヒト抗体の「ヒト化型」とは、ヒト化を経て、典型的にはヒトに対する免疫原性が低下しているが、親非ヒト抗体の特異性とアフィニティは保持している非ヒト抗体のバリエーションを指す。一部の実施形態では、ヒト化抗体中のいくつかのFR残基は、非ヒト抗体（例えば、CDR残基が由来する抗体）に由来する、対応する残基と置換されて、例えば抗体の特異性もしくはアフィニティが回復し、または改善される。一部の実施形態では、ヒト化抗体とは、最小限の非ヒト（例えば、マウス）配列を含有する、特定の免疫グロブリン鎖、キメラ免疫グロブリン、またはそれらの断片を有する、非ヒト（例えば、マウス）抗体または完全にはヒト化されていない抗体の形態を指す。非限定的な例では、ヒト化抗体は、可変領域中に約40%未満の非ヒト配列を含む。一部の実施形態では、ヒト化抗体は、全長抗体配列中に約20%未満の非ヒト配列を含む。さらなる非限定的な例では、ヒト化抗体は、重鎖可変領域および軽鎖の可変領域の各々のフレームワーク領域中に約20%未満の非ヒト配列を含む。例えば、ヒト化抗体は、重鎖可変領域および軽鎖可変領域の各々のフレームワーク領域中に、約20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、または1%未満の非ヒト配列を含む。別の例では、ヒト化抗体は、重鎖可変領域および軽鎖可変領域の各々のフレームワーク領域中に、約15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2、または1個未満の非ヒト配列を含む。一部の実施形態では、ヒト化抗体は、相補性決定領域（CDR）の残基が、所望の特異性、アフィニティ、および能力を有する非ヒト種（例えば、マウス、ラット、ウサギ、ハムスター）のCDRの残基によって置換されているヒト免疫グロブリンである。これらのヒト化抗体は、一つ以上の非ヒト種の変異を含有してもよく、例えば、重鎖は、フレームワーク領域中に約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14または15個の非ヒト種変異を含み、軽鎖は、フレームワーク領域中に約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14または15個の非ヒト種変異を含む。ヒト化重鎖可変ドメインは、約10、9、8、7、6、5

10

20

30

40

50

、4、3、2、または1個未満のアミノ酸変異を有する、またはアミノ酸変異を有さない、IGHV3-9、IGHV4-59またはIGHV3-33のフレームワークを含んでもよい。一部の実施形態では、重鎖可変ドメインは、IGHV3-9フレームワークを含む。一部の実施形態では、重鎖可変ドメインは、IGHV4-59フレームワークを含む。一部の実施形態では、重鎖可変ドメインは、IGHV3-33フレームワークを含む。ヒト化軽鎖可変ドメインは、約10、9、8、7、6、5、4、3、2、または1個未満のアミノ酸変異を有する、またはアミノ酸変異を有さない、IGKV1-16、IGKV1-6またはIGKV2-28のフレームワークを含んでもよい。

【0117】

提供される抗体には、ヒト抗体が含まれる。「ヒト抗体」は、ヒトまたはヒト細胞によって産生される抗体のアミノ酸配列に対応するアミノ酸配列を有する抗体であり、またはヒト抗体レパートリーを利用する、もしくはヒト抗体ライブラリを含む他のヒト抗体コード配列を利用する非ヒトの源により産生される抗体のアミノ酸配列に対応するアミノ酸配列を有する抗体である。当該用語は、例えばすべてのCDRまたは実質的に全てのCDRが非ヒトであるものなど、非ヒトの抗原結合領域を含む非ヒト抗体のヒト化型を除外する。

【0118】

ヒト抗体は、抗原チャレンジに応答してインタクテナヒト抗体、またはヒト可変領域を含むインタクテナ抗体を産生するように改変されたトランスジェニック動物に免疫原を投与することによって調製されてもよい。かかる動物は典型的には、ヒト免疫グロブリン座位のすべて、または一部を含有し、当該ヒト免疫グロブリン座位は、内因性免疫グロブリン座位を置換するか、または染色体外に存在し、もしくはランダムに動物の染色体に組み込まれる。そのようなトランスジェニック動物では、内因性免疫グロブリン座位は概して不活化されている。またヒト抗体は、ヒトレパートリーに由来する抗体コード配列を含有するファージディスプレイやセルフリーライブラリを含む、ヒト抗体ライブラリに由来してもよく、またはそれらライブラリから選択されてもよい。特定の実施形態では、ヒト抗体は、例えばファージディスプレイなどの方法による連続選択ラウンドによって、配列の欠点が除去され、またはそのアフィニティが増加され得る。

【0119】

「ポリペプチド」および「タンパク質」という用語は、相互交換可能に使用されて、アミノ酸残基のポリマーを指し、最小の長さに限定されない。提供される抗体および抗体鎖、ならびに例えばリンカーや結合ペプチドなどの他のペプチドを含むポリペプチドは、天然アミノ酸残基および／または非天然アミノ酸残基を含むアミノ酸残基を含み得る。当該用語は、例えばグリコシル化、シアル化、アセチル化、リン酸化など、ポリペプチドの発現後修飾も含む。一部の態様では、ポリペプチドは、タンパク質が所望の活性を維持する限りにおいて、本来の配列または天然の配列に対する修飾を含有し得る。これらの修飾は、部位特異的突然変異誘導を介した修飾のように計画的なものであってもよく、またはたとえばタンパク質を産生する宿主の変異を介した修飾、またはPCR増幅を原因としたエラーを介した修飾など、偶発的なものであってもよい。

【0120】

参照ポリペプチド配列に関する配列同一性割合パーセント(%)は、最大配列同一性割合パーセントを得るために配列を整列させ、必要に応じてギャップを導入した後の、参照ポリペプチド配列中のアミノ酸残基と同一である候補配列中のアミノ酸残基の割合パーセントであり、保存的置換はいずれも配列同一性の部分として考慮されない。アミノ酸配列の同一性割合パーセントを決定することを目的としたアライメントは、例えば、BLAST、BLAST-2、ALIGN、またはMegalign(DNASTAR)ソフトウェアなどが公開され利用可能なコンピュータソフトウェアを使用するなど、公知の様々な方法で行うことができる。比較される配列の全長にわたる最大アライメントを得るために必要なアルゴリズムをはじめとする、配列を整列させるための適切なパラメータを決定することができる。しかし本明細書の目的については、配列比較コンピュータプログラムのALIGN-2を使用して、アミノ酸配列同一性の%値が生成される。ALIGN-2

配列比較コンピュータプログラムは、Genentech, Inc. により作成され、ソースコードは、米国著作権局、ワシントンD.C., 20559においてユーザー文書とともに提出されており、米国著作権登録番号TXU510087の下で登録されている。ALIGN-2プログラムは、Genentech, Inc.、カリフォルニア州南サンフランシスコから公開され利用可能であり、またはソースコードからコンパイルされてもよい。ALIGN-2プログラムは、digital UNIX（登録商標）V4.0DをはじめとするUNIX（登録商標）オペレーティングシステムで使用するためにはコンパイルされなければならない。すべての配列比較パラメータは、ALIGN-2プログラムによって設定され、変化しない。

【0121】

アミノ酸配列の比較にALIGN-2が採用される場合において、所与のアミノ酸配列Aの、所与のアミノ酸配列Bとの、または所与のアミノ酸配列Bに対するアミノ酸配列の同一性割合%（あるいは、所与のアミノ酸配列Aは、所与のアミノ酸配列Bと、または所与のアミノ酸配列Bに対して、特定のアミノ酸配列同一性割合%を有する、または含むと、表すこともできる）は、以下のように計算される：分数 X/Y を100倍する。式中、Xは、配列アライメントプログラムALIGN-2によって、AとBの当該プログラムのアライメントにおいて同一合致とスコアリングされたアミノ酸残基の数であり、Yは、Bのアミノ酸残基の合計数である。アミノ酸配列Aの長さは、アミノ酸配列Bの長さと同じではないこと、AとBのアミノ酸配列の同一性割合%は、BとAのアミノ酸配列の同一性割合%と同じではないことが理解されるであろう。別段であることが具体的に記載されない限り、本明細書で使用される全てのアミノ酸配列の同一性割合%の値は、ALIGN-2コンピュータプログラムを使用して、直前の段落に記載されるように取得される。

【0122】

一部の実施形態では、本明細書に提供される抗体のアミノ酸配列バリエーションが予期される。バリエーションは、典型的には、一つ以上の置換、欠失、付加、および／または挿入という点で、本明細書に具体的に開示されるポリペプチドとは異なる。そのようなバリエーションは、天然であってもよく、または本発明の上述のポリペプチドの一つ以上を改変し、本明細書に記載される一つ以上の生物学的活性を評価し、および／または多数の公知の技術を使用することによって合成的に生成されてもよい。例えば、抗体の結合アフィニティおよび／または他の生物学的特性を改善することが望ましい場合もある。抗体のアミノ酸配列バリエーションは、抗体をコードするヌクレオチド配列に適切な修飾を導入することによって、またはペプチド合成によって作製されてもよい。そのような改変としては例えば、抗体のアミノ酸配列内の残基の欠失、および／または挿入、および／または置換が挙げられる。欠失、挿入、および置換の任意の組み合わせを行うことによって、最終構築物を作製することができるが、ただし、当該最終構築物は、例えば抗原結合などの望ましい特徴は保有しているものとする。

【0123】

一部の実施形態では、一つ以上のアミノ酸置換を有する抗体バリエーションが、提供される。置換による突然変異誘発の対象部位としては、CDRおよびFRが挙げられる。対象抗体にアミノ酸置換は導入してもよく、生成物は、所望の活性、例えば、抗原結合の保持／改善、例えばADCCまたはCDCの低下などの免疫原性の低下についてスクリーニングされてもよい。一部の実施形態では、置換、挿入、または欠失は、一つ以上のCDR内で行われてもよく、この場合において当該置換、挿入、または欠失は、抗原への抗体結合を実質的に低下させない。例えば、結合アフィニティを実質的に低下させない保存的置換がCDRに行われてもよい。そのような変更は、CDRの「ホットスポット」の外側であってもよい。バリエーションのVH配列およびVL配列の一部の実施形態では、各CDRは変更されない。

【0124】

変更（例えば、置換）は、抗体のアフィニティを改善するためにCDRに行われてもよい。そのような変更は、体細胞成熟（例えば、Chowdhury, Methods M

10

20

30

40

50

ol. Biol. 207:179-196 (2008) を参照のこと) 中に高率で突然変異率を伴うコドンコードするCDRにおいて行われてもよく、得られたバリエーションは、結合アフィニティについて試験することができる。アフィニティ成熟(例えば、変異PCR、鎖シャッフリング法、CDRの無作為化、またはオリゴヌクレオチド指向性突然変異誘導を使用する)を使用して、抗体アフィニティを改善することができる(例えば、Hoogenboom et al. in Methods in Molecular Biology 178:1-37 (2001) を参照のこと)。抗原結合に関与するCDR残基は、例えば、アラニンスキャニング突然変異誘導またはモデリングを使用して、具体的に特定され得る(例えば、Cunningham and Wells Science, 244:1081-1085 (1989) を参照のこと)。CDR-H3およびCDR-L3は特に標的となることが多い。あるいは、または追加的に、抗体と抗原の接触点を特定するための抗原-抗体複合体の結晶構造。そのような接触残基および隣接する残基は、置換の候補として標的とされてもよく、または除外されてもよい。バリエーションをスクリーニングして、所望の特性を有するかを決定してもよい。

【0125】

アミノ酸配列の挿入および欠失には、1残基から100以上の残基を含有するポリペプチドに及ぶ範囲の長さのアミノ末端の融合および／またはカルボキシル末端の融合、ならびに一つのアミノ酸残基または複数のアミノ酸残基の配列内の挿入および欠失が含まれる。末端挿入の例としては、N末端メチオニル残基を有する抗体が挙げられる。抗体分子の他の挿入バリエーションとしては、抗体のN末端またはC末端を酵素(例えば、ADEPT)に融合すること、または抗体の血清半減期を増加させるポリペプチドに融合することが挙げられる。抗体分子の配列内挿入バリエーションの例としては、軽鎖中に3アミノ酸を挿入することが挙げられる。末端欠失の例としては、軽鎖の末端で7個以下のアミノ酸を欠失させた抗体が挙げられる。

【0126】

一部の実施形態では、抗体は、グリコシル化を増加または減少させるために変更される(例えば、一つ以上のグリコシル化部位が生成され、または除去されるようにアミノ酸配列を変更する)。抗体のFc領域に付加された炭水化物が変更されてもよい。哺乳動物細胞に由来の天然抗体は、典型的には、Fc領域のCH2ドメインのAsn297に、N結合により付加される、枝分かれした二分岐型のオリゴ糖を含む(例えば、Wright et al. TIBTECH 15:26-32 (1997) を参照のこと)。オリゴ糖は、例えば、マンノース、N-アセチルグルコサミン(GlcNAc)、ガラクトース、シアル酸、フコースなどの様々な炭水化物であってもよく、二分岐型オリゴ糖構造の幹部分のGlcNAcに付加される。例えば、特定の性能が改善された抗体バリエーションを生成するために、抗体中のオリゴ糖の改変が行われてもよい。抗体グリコシル化バリエーションによって、ADCC機能および／またはCDC機能を変化させることができる。細胞株、例えばノックアウト細胞株およびその使用法は、脱フコシル化抗体を作製するために使用することができ、例えば、タンパク質フコシル化が欠損したLec13 CHO細胞、およびアルファ-1, 6-フコシルトランスフェラーゼ遺伝子(FUT8)ノックアウトCHO細胞がある(例えば、Ripka et al. Arch. Biochem. Biophys. 249:533-545 (1986); Yamanee-Ohnuki et al. Biotech. Bioeng. 87:614 (2004); Kanda, Y. et al., Biotechnol. Bioeng., 94(4):680-688 (2006) を参照のこと)。他の抗体グリコシル化バリエーションも挙げられる(例えば、米国特許第6,602,684号を参照のこと)。

【0127】

一部の実施形態では、本明細書に提供される抗体のFc領域に一つ以上のアミノ酸改変が行われ、それによってFc領域バリエーションが作製される。本明細書においてFc領域は、免疫グロブリン重鎖のC末端領域であり、定常領域の少なくとも一部を含有する。Fc領域は、天然配列のFc領域、およびバリエーションのFc領域を含む。Fc領域バリエーション

は、一つ以上のアミノ酸の位置でアミノ酸の改変（例えば置換）を含む、ヒトFc領域配列（例えばヒトIgG1、IgG2、IgG3またはIgG4のFc領域）を含んでもよい。

【0128】

一部の実施形態では、本開示の抗体は、すべてではないが一部のエフェクター機能を保有するバリエーションである。そのため、本開示の抗体は、抗体のインビボ半減期が重要であるが、特定のエフェクター機能（例えば、補体およびADCC）が不要であり、または有害であるアプリケーションの有望な候補となる。インビトロおよび／またはインビボの細胞傷害アッセイを実施して、CDC活性および／またはADCC活性の低下／喪失を確認することができる。例えば、Fc受容体（FcR）結合アッセイを実施して、抗体がFcγR結合を欠落している（ゆえにADCC活性を欠落している可能性が高い）ことを確認することができる。対象分子のADCC活性を評価するためのインビトロアッセイの非限定的な例は、米国特許第5,500,362号および第5,821,337号に記載されている。あるいは、非放射性アッセイ法を採用してもよい（例えば、ACTI（商標）およびCytotox 96（登録商標）非放射性細胞傷害アッセイ）。そのようなアッセイに有用なエフェクター細胞としては、末梢血単核細胞（PBMC）、単球、マクロファージ、およびナチュラルキラー（NK）細胞が挙げられる。

【0129】

抗体は半減期を延長させ、胎児性Fc受容体（FcRn）への結合を改善することができる（例えば、US 2005/0014934を参照のこと）。そのような抗体は、一つ以上の置換があるFc領域を含んでもよく、当該置換によって、FcRnへのFc領域の結合が改善される。そのような抗体としては、以下のFc領域残基：EUナンバリングシステムによる238、256、265、272、286、303、305、307、311、312、317、340、356、360、362、376、378、380、382、413、424または434のうちの一つ以上に置換を有するものが挙げられる（例えば、米国特許第7,371,826号を参照のこと）。Fc領域バリエーションの他の例も予期される（例えば、企図される（例えば、Duncan & Winter, Nature 322: 738-40 (1988)；米国特許第5,648,260号および第5,624,821号；ならびにWO 94/29351を参照のこと）。

【0130】

例えば薬剤部分またはリンカー薬剤部分などの他の部分へのコンジュゲートのための部位に反応基が配置されて、免疫コンジュゲートが作製されてもよい。特定の実施形態では、本明細書に提供される組み換え抗CD30L抗体はさらに改変されて、公知であり、利用可能な追加の非タンパク質性部分を含有してもよい。抗体の誘導体化に適した部分としては限定されないが、水溶性ポリマーが挙げられる。水溶性ポリマーの非限定的な例としては限定されないが、ポリエチレングリコール（PEG）、エチレングリコール／プロピレングリコールのコポリマー、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリ-1,3-ジオキソラン、ポリ-1,3,6-トリオキサン、エチレン／無水マレインのコポリマー、ポリアミノ酸（ホモポリマーまたはランダムコポリマーのいずれか）、およびデキストラン、またはポリ（nビニルピロリドン）ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコールホモポリマー、ポリプロピレンオキシド／エチレンオキシドのコポリマー、ポリオキシエチル化ポリオール（例えば、グリセロール）、ポリビニルアルコール、ならびにそれらの混合物が挙げられる。ポリエチレングリコールプロピオンアルデヒドは、その安定性をもって、水溶液での製造に利点があり得る。ポリマーは、任意の分子量であってもよく、分岐状または非分岐状であってもよい。抗体に付加されるポリマーの数は変化してもよく、二つ以上のポリマーが付加される場合には、同じ分子であっても、異なる分子であってもよい。

【0131】

本明細書に記載される抗体は、核酸によってコードされてもよい。核酸は、二つ以上のヌクレオチド塩基を含むポリヌクレオチドの一種である。特定の実施形態では、核酸は、

ベクターの構成要素であり、当該ベクターを使用して、細胞内にポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを移送することができる。本明細書で使用される場合、「ベクター」という用語は、連結された別の核酸を輸送することができる核酸分子を指す。ある種のベクターはゲノム組み込み型ベクター、または「組み込み型ベクター」であり、宿主細胞の染色体DNAに組み込まれることができる。別のタイプのベクターは、「エピソード型」ベクターであり、例えば、染色体外複製が可能な核酸などである。動作可能に連結された遺伝子の発現を誘導することができるベクターは、本明細書において、「発現ベクター」と呼称される。適切なベクターには、プラスミド、細菌人工染色体、酵母人工染色体、ウイルスベクターなどが含まれる。発現ベクターにおいて、転写制御に使用するための例えばプロモーター、エンハンサー、ポリアデニル化シグナルなどの制御エレメントは、哺乳動物、微生物、ウイルスまたは昆虫の遺伝子に由来してもよい。宿主内で複製する能力は、通常、複製起源によって与えられ、形質転換体の認識を容易にするための選択遺伝子が追加的に組み込まれてもよい。例えばレンチウイルス、レトロウイルス、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルスなどのウイルスに由来するベクターを採用してもよい。プラスミドベクターは、染色体指定位置への組み込みのために直線化されてもよい。ベクターは、ゲノム中の規定位置または限定的な部位セット（例えば、A t t P - A t t B 組み換え）への部位特異的な組み込みを誘導する配列を含んでもよい。さらにベクターは、転位エレメントに由来する配列を含んでもよい。

【0132】

本明細書で使用される場合、参照配列と比較したアミノ酸配列または核酸配列を記述するために本明細書で使用されるとき「相同である」、「相同性」または「相同性割合パーセント」という用語は、Karlin and Altschul (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:2264-2268, 1990, modified as in Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:5873-5877, 1993)に記載される式を使用して決定することができる。かかる式は、Altschul et al. (J. Mol. Biol. 215:403-410, 1990)のbasic local alignment search tool (BLAST)プログラムに組み込まれる。配列の相同性割合パーセントは、本出願の出願日時点でのBLASTの最新バージョンを使用して決定することができる。

【0133】

本明細書に記載される抗体をコードする核酸を使用して、感染、トランスフェクト、形質転換、または別手段により核酸に関してトランスジェニックな好適細胞としてもよく、それによって、市販用途または治療用途の抗体の作製が可能となる。大規模細胞培養からの抗体作製を目的とした標準的な細胞株および方法は、当分野で公知である。例えば、Liet al., "Cell culture processes for monoclonal antibody production." Mabs. 2010 Sep-Oct; 2(5):466-477を参照のこと。特定の実施形態では、細胞は、真核細胞である。特定の実施形態では、真核細胞は、哺乳動物細胞である。特定の実施形態では、哺乳動物細胞は、チャイニーズハムスター卵巣細胞(CHO)の細胞、NS0マウス骨髄腫細胞、HEK293(ヒト胚性腎293)細胞、またはPER.C6(登録商標)細胞である。特定の実施形態では、抗体をコードする核酸は、抗体産生に有用な細胞のゲノム座位に組み込まれる。特定の実施形態では、本明細書において、抗体を作製する方法が記載され、当該方法は、当該抗体の産生と分泌を可能とするのに十分なインビトロ条件下で抗体をコードする核酸を含む細胞を培養することを含む。

【0134】

特定の実施形態では、本明細書において、(a)ゲノムの指定位置に組み込まれた本明細書に記載の抗体をコードする核酸を一つ以上含む哺乳動物細胞株、および(b)凍結保護剤、を含む、マスター細胞バンクが記載される。特定の実施形態では、凍結保護剤は、グリセロール、DMSO、またはそれらの組み合わせを含む。特定の実施形態では、マスター細胞バンクは、(a)ゲノムの指定位置に組み込まれた、(i)配列番号1、2、5

、6、9、10、13、14、17、19、21、23、25、27、29または31に記載される配列に対して少なくとも90%同一な重鎖可変領域アミノ酸配列、および(i)配列番号3、4、7、8、11、12、15、16、18、20、22、24、26、28、30または32に記載される配列に対して少なくとも90%同一な軽鎖アミノ酸配列を有する抗体をコードする核酸を含むCHO細胞株、および(b)凍結保存剤、を含む。特定の実施形態では、凍結保護剤は、グリセロール、DMSO、またはそれらの組み合わせを含む。特定の実施形態では、マスター細胞バンクは、液体窒素による凍結に耐えることができる適切なバイアルまたは容器中に含有される。

【0135】

また本明細書において、本明細書に記載される抗体を作製する方法も記載される。かかる方法は、抗体の発現および分泌を可能とするのに充分な条件下で、細胞培養培地中において、抗体をコードする核酸を含む細胞または細胞株をインキュベートすること、さらに当該細胞培養培地から抗体を回収すること、を含む。回収はさらに、生細胞、細胞残渣、非抗体性のタンパク質またはポリペプチド、望ましくない塩、緩衝剤、および培地成分を除去するための精製工程を一つ以上含んでもよい。特定の実施形態では、追加の精製工程は、遠心分離、超遠心分離、透析、脱塩、プロテインA精製、プロテインG精製、プロテインA/G精製もしくはプロテインL精製、および／またはイオン交換クロマトグラフィーを含む。

【0136】

本明細書に開示される組換え抗体またはその抗体断片は、CD30Lに特異的に結合し、CD30Lに対する高いアフィニティによって特徴付けられる。したがって、本明細書に開示される抗体は、CD30Lの標的化(すなわち、結合)に有用である。一部の実施形態では、提供される抗CD30L抗体は、以下の四つの重鎖フレームワーク領域(HCFR)および三つの重鎖相補性決定領域(HCDR)を含む重鎖:HCFR1、HCDR1、HCFR2、HCDR2、HCFR3、HCDR3、およびHCFR4;ならびに以下の四つの軽鎖フレームワーク領域(LCFR)および三つの軽鎖相補性決定領域(LCDR)を含む軽鎖:LCFR1、LCDR1、LCFR2、LCDR2、LCFR3、LCDR3、およびLCFR4、を含む。

【0137】

一つの態様では、本明細書において、CD30Lに結合する抗体または抗原結合断片が提供され、当該抗体またはその抗原結合断片は:(a)配列番号100~139、220~234、465~489、628~641、および712~723のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖CDR1(CDR-H1)、(b)配列番号140~179、235~249、490~499、513~527、642~655および724~735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖CDR2(CDR-H2)、(c)配列番号180~219、250~264、528~552、656~669および736~743のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖CDR3(CDR-H3)、(d)配列番号300~339、420~434、553~577、670~683および744~751のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖CDR1(CDR-L1)、(d)配列番号340~379、435~449、578~602、684~697および752~759のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖CDR2(CDR-L2)、ならびに／または(e)配列番号380~419、450~464、603~627、698~711および760~765のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖CDR3(CDR-L3)、を含む。

【0138】

上述の態様と一致して、一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号100~139、220~234、465~489、628~641、および712~723のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1を含む、またはこれからなる。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号140~17

10

20

30

40

50

9、235～249、490～499、513～527、642～655、および724～735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2を含む、またはこれからなる。特定の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号180～219、250～264、528～552、656～669、および736～743のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3を含む、またはこれからなる。他の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号300～339、420～434、553～577、670～683、および744～751のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1を含む、またはこれからなる。さらに他の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号340～379、435～449、578～602、684～697、および752～759のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2を含む、またはこれからなる。別の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号380～419、450～464、603～627、698～711、および760～765のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3を含む、またはこれからなる。一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号100～139、220～234、465～489、628～641、および712～723のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、ならびに配列番号140～179、235～249、490～499、513～527、642～655、および724～735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2を含む、またはこれらからなる。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号100～139、220～234、465～489、628～641、および712～723のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、ならびに配列番号180～219、250～264、528～552、656～669、および736～743のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3を含む、またはこれらからなる。特定の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号100～139、220～234、465～489、628～641、および712～723のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、ならびに配列番号300～339、420～434、553～577、670～683、および744～751のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1を含む、またはこれらからなる。他の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号100～139、220～234、465～489、628～641、および712～723のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、ならびに配列番号340～379、435～449、578～602、684～697、および752～759のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2を含む、またはこれらからなる。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号100～139、220～234、465～489、628～641、および712～723のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、ならびに配列番号380～419、450～464、603～627、698～711、および760～765のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3を含む、またはこれらからなる。さらなる実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号140～179、235～249、490～499、513～527、642～655、および724～735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、ならびに配列番号180～219、250～264、528～552、656～669、および736～743のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3を含む、またはこれらからなる。一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号140～179、235～249、490～499、513～527、642～655、および724～735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、ならびに配列番号300～339、420～434、553～577、670～683、および744～751のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1を含む、またはこれらからなる。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号140～179、235～249、490～499、513～527、642～655、および724～735のいずれか一つに

10

20

30

40

50

記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、ならびに配列番号340～379、435～449、578～602、684～697、および752～759のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2を含む、またはこれらからなる。特定の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号140～179、235～249、490～499、513～527、642～655、および724～735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、ならびに配列番号380～419、450～464、603～627、698～711、および760～765のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3を含む、またはこれらからなる。他の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号180～219、250～264、528～552、656～669、および736～743のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、ならびに配列番号300～339、420～434、553～577、670～683、および744～751のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1を含む、またはこれらからなる。さらに他の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号180～219、250～264、528～552、656～669、および736～743のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、ならびに配列番号340～379、435～449、578～602、684～697、および752～759のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2を含む、またはこれらからなる。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号180～219、250～264、528～552、656～669、および736～743のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、ならびに配列番号380～419、450～464、603～627、698～711、および760～765のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3を含む、またはこれらからなる。一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号300～339、420～434、553～577、670～683、および744～751のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、ならびに配列番号340～379、435～449、578～602、684～697、および752～759のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2を含む、またはこれらからなる。別の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号300～339、420～434、553～577、670～683、および744～751のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、ならびに配列番号380～419、450～464、603～627、698～711、および760～765のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3を含む、またはこれらからなる。別の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号340～379、435～449、578～602、684～697、および752～759のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに配列番号380～419、450～464、603～627、698～711、および760～765のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3を含む、またはこれらからなる。他の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号100～139、220～234、465～489、628～641、および712～723のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、配列番号140～179、235～249、490～499、513～527、642～655、および724～735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、ならびに配列番号180～219、250～264、528～552、656～669、および736～743のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3を含む、またはこれらからなる。さらに他の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号100～139、220～234、465～489、628～641、および712～723のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、配列番号140～179、235～249、490～499、513～527、642～655、および724～735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、ならびに配列番号300～339、420～434、553～577、670～683、および744～751のいずれか一つに記載されるアミノ酸配

10

20

30

40

50

列を含むCDR-L1を含む、またはこれらからなる。さらなる実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号100～139、220～234、465～489、628～641、および712～723のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、配列番号140～179、235～249、490～499、513～527、642～655、および724～735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、ならびに配列番号340～379、435～449、578～602、684～697、および752～759のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2を含む、またはこれらからなる。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号100～139、220～234、465～489、628～641、および712～723のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、配列番号140～179、235～249、490～499、513～527、642～655、および724～735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、ならびに配列番号380～419、450～464、603～627、698～711、および760～765のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3を含む、またはこれらからなる。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号100～139、220～234、465～489、628～641、および712～723のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、配列番号180～219、250～264、528～552、656～669、および736～743のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、ならびに配列番号300～339、420～434、553～577、670～683、および744～751のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1を含む、またはこれらからなる。特定の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号100～139、220～234、465～489、628～641、および712～723のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、配列番号180～219、250～264、528～552、656～669、および736～743のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、ならびに配列番号340～379、435～449、578～602、684～697、および752～759のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2を含む、またはこれらからなる。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号100～139、220～234、465～489、628～641、および712～723のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、配列番号180～219、250～264、528～552、656～669、および736～743のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、ならびに配列番号380～419、450～464、603～627、698～711、および760～765のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3を含む、またはこれらからなる。さらに他の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号100～139、220～234、465～489、628～641、および712～723のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、配列番号300～339、420～434、553～577、670～683、および744～751のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、ならびに配列番号340～379、435～449、578～602、684～697、および752～759のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2を含む、またはこれらからなる。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号100～139、220～234、465～489、628～641、および712～723のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、配列番号300～339、420～434、553～577、670～683、および744～751のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、ならびに配列番号380～419、450～464、603～627、698～711、および760～765のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3を含む、またはこれらからなる。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号100～139、220～234、465～489、628～641、および712～723のいずれか一つに記載

10

20

30

40

50

されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、配列番号340～379、435～449、578～602、684～697、および752～759のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに配列番号380～419、450～464、603～627、698～711、および760～765のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3を含む、またはこれらからなる。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号140～179、235～249、490～499、513～527、642～655、および724～735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、配列番号180～219、250～264、528～552、656～669、および736～743のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、ならびに配列番号300～339、420～434、553～577、670～683、および744～751のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1を含む、またはこれらからなる。特定の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号140～179、235～249、490～499、513～527、642～655、および724～735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、配列番号180～219、250～264、528～552、656～669、および736～743のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、ならびに配列番号340～379、435～449、578～602、684～697、および752～759のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2を含む、またはこれらからなる。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号140～179、235～249、490～499、513～527、642～655、および724～735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、配列番号180～219、250～264、528～552、656～669、および736～743のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、ならびに配列番号380～419、450～464、603～627、698～711、および760～765のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3を含む、またはこれらからなる。他の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号140～179、235～249、490～499、513～527、642～655、および724～735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、配列番号300～339、420～434、553～577、670～683、および744～751のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、ならびに配列番号340～379、435～449、578～602、684～697、および752～759のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2を含む、またはこれらからなる。さらに他の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号140～179、235～249、490～499、513～527、642～655、および724～735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、配列番号300～339、420～434、553～577、670～683、および744～751のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、ならびに配列番号380～419、450～464、603～627、698～711、および760～765のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3を含む、またはこれらからなる。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号140～179、235～249、490～499、513～527、642～655、および724～735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、配列番号340～379、435～449、578～602、684～697、および752～759のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに配列番号380～419、450～464、603～627、698～711、および760～765のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3を含む、またはこれらからなる。さらに他の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号180～219、250～264、528～552、656～669、および736～743のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、配列番号300～339、420～434、553～577、670～683、および744～751のいずれか一つに

10

20

30

40

50

記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、ならびに配列番号340～379、435～449、578～602、684～697、および752～759のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2を含む、またはこれらからなる。他の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号180～219、250～264、528～552、656～669、および736～743のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、配列番号300～339、420～434、553～577、670～683、および744～751のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、ならびに配列番号380～419、450～464、603～627、698～711、および760～765のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3を含む、またはこれらからなる。特定の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号180～219、250～264、528～552、656～669、および736～743のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、配列番号340～379、435～449、578～602、684～697、および752～759のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに配列番号380～419、450～464、603～627、698～711、および760～765のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3を含む、またはこれらからなる。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号300～339、420～434、553～577、670～683、および744～751のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、配列番号340～379、435～449、578～602、684～697、および752～759のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに配列番号380～419、450～464、603～627、698～711、および760～765のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3を含む、またはこれらからなる。他の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号100～139、220～234、465～489、628～641、および712～723のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、配列番号140～179、235～249、490～499、513～527、642～655、および724～735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、配列番号180～219、250～264、528～552、656～669、および736～743のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、ならびに配列番号300～339、420～434、553～577、670～683、および744～751のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1を含む、またはこれらからなる。さらなる実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号100～139、220～234、465～489、628～641、および712～723のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、配列番号140～179、235～249、490～499、513～527、642～655、および724～735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、配列番号180～219、250～264、528～552、656～669、および736～743のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、ならびに配列番号340～379、435～449、578～602、684～697、および752～759のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2を含む、またはこれらからなる。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号100～139、220～234、465～489、628～641、および712～723のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、配列番号140～179、235～249、490～499、513～527、642～655、および724～735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、配列番号180～219、250～264、528～552、656～669、および736～743のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、ならびに配列番号380～419、450～464、603～627、698～711、および760～765のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3を含む、またはこれらからなる。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号1

10

20

30

40

50

000～139、220～234、465～489、628～641、および712～723のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、配列番号140～179、235～249、490～499、513～527、642～655、および724～735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、配列番号300～339、420～434、553～577、670～683、および744～751のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、ならびに配列番号340～379、435～449、578～602、684～697、および752～759のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2を含む、またはこれらからなる。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号100～139、220～234、465～489、628～641、および712～723のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、配列番号140～179、235～249、490～499、513～527、642～655、および724～735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、配列番号300～339、420～434、553～577、670～683、および744～751のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、ならびに配列番号380～419、450～464、603～627、698～711、および760～765のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3を含む、またはこれらからなる。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号100～139、220～234、465～489、628～641、および712～723のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、配列番号140～179、235～249、490～499、513～527、642～655、および724～735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、配列番号340～379、435～449、578～602、684～697、および752～759のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに配列番号380～419、450～464、603～627、698～711、および760～765のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3を含む、またはこれらからなる。特定の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号100～139、220～234、465～489、628～641、および712～723のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、配列番号180～219、250～264、528～552、656～669、および736～743のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、配列番号300～339、420～434、553～577、670～683、および744～751のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、ならびに配列番号380～419、450～464、603～627、698～711、および760～765のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3を含む、またはこれらからなる。特定の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号100～139、220～234、465～489、628～641、および712～723のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、配列番号180～219、250～264、528～552、656～669、および736～743のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、配列番号340～379、435～449、578～602、684～697、および752～759のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに配列番号380～419、450～464、603～627、698～711、およ

10

20

30

40

50

び760～765のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3を含む、またはこれらからなる。さらに他の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号100～139、220～234、465～489、628～641、および712～723のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、配列番号300～339、420～434、553～577、670～683、および744～751のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、配列番号340～379、435～449、578～602、684～697、および752～759のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに配列番号380～419、450～464、603～627、698～711、および760～765のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3を含む、またはこれらからなる。さらなる実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号140～179、235～249、490～499、513～527、642～655、および724～735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、配列番号180～219、250～264、528～552、656～669、および736～743のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、配列番号300～339、420～434、553～577、670～683、および744～751のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、ならびに配列番号340～379、435～449、578～602、684～697、および752～759のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2を含む、またはこれらからなる。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号140～179、235～249、490～499、513～527、642～655、および724～735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、配列番号180～219、250～264、528～552、656～669、および736～743のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、配列番号300～339、420～434、553～577、670～683、および744～751のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、ならびに配列番号380～419、450～464、603～627、698～711、および760～765のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3を含む、またはこれらからなる。さらなる実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号140～179、235～249、490～499、513～527、642～655、および724～735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、配列番号180～219、250～264、528～552、656～669、および736～743のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、配列番号340～379、435～449、578～602、684～697、および752～759のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに配列番号380～419、450～464、603～627、698～711、および760～765のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3を含む、またはこれらからなる。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号180～219、250～264、528～552、656～669、および736～743のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、配列番号300～339、420～434、553～577、670～683、および744～751のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、配列番号340～379、435～449、578

10

20

30

40

50

～602、684～697、および752～759のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに配列番号380～419、450～464、603～627、698～711、および760～765のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3を含む、またはこれらからなる。特定の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号100～139、220～234、465～489、628～641、および712～723のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、配列番号140～179、235～249、490～499、513～527、642～655、および724～735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、配列番号180～219、250～264、528～552、656～669、および736～743のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、配列番号300～339、420～434、553～577、670～683、および744～751のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、ならびに配列番号340～379、435～449、578～602、684～697、および752～759のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2を含む、またはこれらからなる。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号100～139、220～234、465～489、628～641、および712～723のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、配列番号140～179、235～249、490～499、513～527、642～655、および724～735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、配列番号180～219、250～264、528～552、656～669、および736～743のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、配列番号300～339、420～434、553～577、670～683、および744～751のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、ならびに配列番号380～419、450～464、603～627、698～711、および760～765のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3を含む、またはこれらからなる。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号100～139、220～234、465～489、628～641、および712～723のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、配列番号140～179、235～249、490～499、513～527、642～655、および724～735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、配列番号180～219、250～264、528～552、656～669、および736～743のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、配列番号340～379、435～449、578～602、684～697、および752～759のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに配列番号380～419、450～464、603～627、698～711、および760～765のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3を含む、またはこれらからなる。特定の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号100～139、220～234、465～489、628～641、および712～723のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、配列番号180～219、250～264、528～552、656～669、および736～743のいずれか

10

20

30

40

50

つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、配列番号300～339、420～434、553～577、670～683、および744～751のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、配列番号340～379、435～449、578～602、684～697、および752～759のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに配列番号380～419、450～464、603～627、698～711、および760～765のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3を含む、またはこれらからなる。特定の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号140～179、235～249、490～499、513～527、642～655、および724～735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、配列番号180～219、250～264、528～552、656～669、および736～743のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、配列番号300～339、420～434、553～577、670～683、および744～751のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、配列番号340～379、435～449、578～602、684～697、および752～759のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに配列番号380～419、450～464、603～627、698～711、および760～765のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3を含む、またはこれらからなる。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号100～139、220～234、465～489、628～641、および712～723のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、配列番号140～179、235～249、490～499、513～527、642～655、および724～735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、配列番号180～219、250～264、528～552、656～669、および736～743のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、配列番号300～339、420～434、553～577、670～683、および744～751のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、配列番号340～379、435～449、578～602、684～697、および752～759のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに配列番号380～419、450～464、603～627、698～711、および760～765のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3を含む、またはこれらからなる。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号100～139、220～234、465～489、628～641、および712～723のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、配列番号140～179、235～249、490～499、513～527、642～655、および724～735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、配列番号180～219、250～264、528～552、656～669、および736～743のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、配列番号300～339、420～434、553～577、670～683、お

10

20

30

40

50

よび 744～751 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-L1、配列番号 340～379、435～449、578～602、684～697、および 752～759 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-L2、ならびに配列番号 380～419、450～464、603～627、698～711、および 760～765 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-L3、の任意の組み合わせ、もしくは順列のいずれか二つを含む、またはいずれか二つからなる。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 100～139、220～234、465～489、628～641、および 712～723 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-H1、配列番号 140～179、235～249、490～499、513～527、642～655、および 724～735 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-H2、配列番号 180～219、250～264、528～552、656～669、および 736～743 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-H3、配列番号 300～339、420～434、553～577、670～683、および 744～751 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-L1、配列番号 340～379、435～449、578～602、684～697、および 752～759 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-L2、ならびに配列番号 380～419、450～464、603～627、698～711、および 760～765 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-L3、の任意の組み合わせ、もしくは順列のいずれか三つを含む、またはいずれか三つからなる。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 100～139、220～234、465～489、628～641、および 712～723 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-H1、配列番号 140～179、235～249、490～499、513～527、642～655、および 724～735 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-H2、配列番号 180～219、250～264、528～552、656～669、および 736～743 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-H3、配列番号 300～339、420～434、553～577、670～683、および 744～751 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-L1、配列番号 340～379、435～449、578～602、684～697、および 752～759 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-L2、ならびに配列番号 380～419、450～464、603～627、698～711、および 760～765 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-L3、の任意の組み合わせ、もしくは順列のいずれか四つを含む、またはいずれか四つからなる。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 100～139、220～234、465～489、628～641、および 712～723 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-H1、配列番号 140～179、235～249、490～499、513～527、642～655、および 724～735 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-H2、配列番号 180～219、250～264、528～552、656～669、および 736～743 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-H3、配列番号 300～339、420～434、553～577、670～683、および 744～751 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-L1、配列番号 340～379、435～449、578～602、684～697、および 752～759 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-L2、ならびに配列番号 380～419、450～464、603～627、698～711、および 760～765 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-L3、の任意の組み合わせ、もしくは順列のいずれか五つを含む、またはいずれか五つからなる。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 100～139、220～234、465～489、628～641、および 712～723 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-H1、配列番号 140～179、235～249、490～499、513～527、642～655、および 724～735 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-H2、

10

20

30

40

50

配列番号180～219、250～264、528～552、656～669、および736～743のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、配列番号300～339、420～434、553～577、670～683、および744～751のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、配列番号340～379、435～449、578～602、684～697、および752～759のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに配列番号380～419、450～464、603～627、698～711、および760～765のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、の六つすべてを含み、またはこれらからなる。

【0139】

セクション2および本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号100～109、628、635および712～723のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、（b）配列番号140～149、642、649および724～735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、（c）配列番号180～189、656、663および736～743のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、（d）配列番号300～309、670、677および744～751のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、（e）配列番号340～349、684、691および752～759のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または（f）配列番号380～389、698、705および760～765のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。

【0140】

セクション2および本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の特定の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号100～109、628、635および712～723のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、（b）配列番号140～149、642、649および724～735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、（c）配列番号180～189、656、663および736～743のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、（d）配列番号300～309、670、677および744～751のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、（e）配列番号340～349、684、691および752～759のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または（f）配列番号380～389、698、705および760～765のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。

【0141】

セクション2および本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の特定の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号105～109、628、635および712～723のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、（b）配列番号145～149、642、649および724～735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、（c）配列番号185～189、656、663および736～743のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、（d）配列番号305～309、670、677および744～751のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、（e）配列番号345～349、684、691および752～759のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または（f）配列番号385～389、698、705および760～765のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。

【0142】

一つの態様では、本明細書において、CD30Lに結合する抗体またはその抗原結合断

10

20

30

40

50

片が提供され、当該抗体またはその抗原結合断片は、K 1 6、S 2 1、R 3 0、K 4 8、R 6 3 および Y 6 4 からなる群から選択される C D 3 0 L 中の一つ以上のアミノ酸を含むエピトープに結合し、当該アミノ酸は、配列番号 3 4 に記載される C D 3 0 L のアミノ酸配列に従い番号付けされる。

【 0 1 4 3 】

本明細書に提供される抗 C D 3 0 L 抗体は、本明細書に記載される C D 3 0 L のアミノ酸の様々な組み合わせのエピトープに結合することができる。したがって、セクション 2 および本セクション（セクション 4 . 1）を含む、本明細書に提供される抗 C D 3 0 L 抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、K 1 6、S 2 1、R 3 0、K 4 8、R 6 3、および Y 6 4 からなる群から選択される C D 3 0 L 中の任意の一つのアミノ酸を含むエピトープに結合する。セクション 2 および本セクション（セクション 4 . 1）を含む、本明細書に提供される抗 C D 3 0 L 抗体または抗原結合断片の別の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、K 1 6、S 2 1、R 3 0、K 4 8、R 6 3、および Y 6 4 からなる群から選択される C D 3 0 L 中の任意の二つのアミノ酸を含むエピトープに結合する。セクション 2 および本セクション（セクション 4 . 1）を含む、本明細書に提供される抗 C D 3 0 L 抗体または抗原結合断片のさらなる実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、K 1 6、S 2 1、R 3 0、K 4 8、R 6 3、および Y 6 4 からなる群から選択される C D 3 0 L 中の任意の三つのアミノ酸を含むエピトープに結合する。セクション 2 および本セクション（セクション 4 . 1）を含む、本明細書に提供される抗 C D 3 0 L 抗体または抗原結合断片のさらに別の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、K 1 6、S 2 1、R 3 0、K 4 8、R 6 3、および Y 6 4 からなる群から選択される C D 3 0 L 中の任意の四つのアミノ酸を含むエピトープに結合する。セクション 2 および本セクション（セクション 4 . 1）を含む、本明細書に提供される抗 C D 3 0 L 抗体または抗原結合断片のさらなる実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、K 1 6、S 2 1、R 3 0、K 4 8、R 6 3、および Y 6 4 からなる群から選択される C D 3 0 L 中の任意の五つのアミノ酸を含むエピトープに結合する。セクション 2 および本セクション（セクション 4 . 1）を含む、本明細書に提供される抗 C D 3 0 L 抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、K 1 6、S 2 1、R 3 0、K 4 8、R 6 3、および Y 6 4 を含むエピトープに結合する。この段落のアミノ酸の位置は、配列番号 3 4 に記載される C D 3 0 L のアミノ酸配列に従って番号付けされる。

【 0 1 4 4 】

さらに、セクション 2 および本セクション（セクション 4 . 1）を含む、本明細書に提供される抗 C D 3 0 L 抗体は、本明細書に記載される C D 3 0 L の特定のアミノ酸の組み合わせのある特定のエピトープに結合することができ、当該エピトープは、本段落でさらに提供される。したがって、一つの実施形態では、本明細書に提供される抗 C D 3 0 L のエピトープは、K 1 6 を含む、またはこれからなる。一部の実施形態では、本明細書に提供される抗 C D 3 0 L のエピトープは、S 2 1 を含む、またはこれからなる。特定の実施形態では、本明細書に提供される抗 C D 3 0 L のエピトープは、R 3 0 を含む、またはこれからなる。他の実施形態では、本明細書に提供される抗 C D 3 0 L のエピトープは、K 4 8 を含む、またはこれからなる。さらに他の実施形態では、本明細書に提供される抗 C D 3 0 L のエピトープは、R 6 3 を含む、またはこれからなる。別の実施形態では、本明細書に提供される抗 C D 3 0 L のエピトープは、Y 6 4 を含む、またはこれからなる。一つの実施形態では、本明細書に提供される抗 C D 3 0 L のエピトープは、K 1 6 および S 2 1 を含む、またはこれらからなる。一部の実施形態では、本明細書に提供される抗 C D 3 0 L のエピトープは、K 1 6 および R 3 0 を含む、またはこれらからなる。特定の実施形態では、本明細書に提供される抗 C D 3 0 L のエピトープは、K 1 6 および K 4 8 を含む、またはこれらからなる。他の実施形態では、本明細書に提供される抗 C D 3 0 L のエピトープは、K 1 6 および R 6 3 を含む、またはこれらからなる。一部の実施形態では、本明細書に提供される抗 C D 3 0 L のエピトープは、K 1 6 および Y 6 4 を含む、または

50

れる抗CD30Lのエピトープは、K16、S21、R30、およびY64を含む、またはこれらからなる。一部の実施形態では、本明細書に提供される抗CD30Lのエピトープは、K16、S21、K48、およびR63を含む、またはこれらからなる。一部の実施形態では、本明細書に提供される抗CD30Lのエピトープは、K16、S21、K48、およびY64を含む、またはこれらからなる。一部の実施形態では、本明細書に提供される抗CD30Lのエピトープは、K16、S21、R63、およびY64を含む、またはこれらからなる。特定の実施形態では、本明細書に提供される抗CD30Lのエピトープは、K16、R30、K48、およびR63を含む、またはこれらからなる。特定の実施形態では、本明細書に提供される抗CD30Lのエピトープは、K16、R30、K48、およびY64を含む、またはこれらからなる。特定の実施形態では、本明細書に提供される抗CD30Lのエピトープは、K16、R30、R63、およびY64を含む、またはこれらからなる。さらに他の実施形態では、本明細書に提供される抗CD30Lのエピトープは、K16、K48、R63、およびY64を含む、またはこれらからなる。さらなる実施形態では、本明細書に提供される抗CD30Lのエピトープは、S21、R30、K48、およびR63を含む、またはこれらからなる。一部の実施形態では、本明細書に提供される抗CD30Lのエピトープは、S21、R30、K48、およびY64を含む、またはこれらからなる。さらなる実施形態では、本明細書に提供される抗CD30Lのエピトープは、S21、R30、R63、およびY64を含む、またはこれらからなる。一部の実施形態では、本明細書に提供される抗CD30Lのエピトープは、S21、K48、R63、およびY64を含む、またはこれらからなる。一部の実施形態では、本明細書に提供される抗CD30Lのエピトープは、R30、K48、R63、およびY64を含む、またはこれらからなる。特定の実施形態では、本明細書に提供される抗CD30Lのエピトープは、K16、S21、R30、K48、およびR63を含む、またはこれらからなる。一部の実施形態では、本明細書に提供される抗CD30Lのエピトープは、K16、S21、R30、K48、およびY64を含む、またはこれらからなる。一部の実施形態では、本明細書に提供される抗CD30Lのエピトープは、K16、S21、R30、R63、およびY64を含む、またはこれらからなる。特定の実施形態では、本明細書に提供される抗CD30Lのエピトープは、K16、S21、K48、R63、およびY64を含む、またはこれらからなる。特定の実施形態では、本明細書に提供される抗CD30Lのエピトープは、K16、R30、K48、R63、およびY64を含む、またはこれらからなる。一部の実施形態では、本明細書に提供される抗CD30Lのエピトープは、S21、R30、K48、R63、およびY64を含む、またはこれらからなる。一部の実施形態では、本明細書に提供される抗CD30Lのエピトープは、K16、S21、R30、K48、R63、およびY64のいずれか一つを含む、またはこれらからなる。一部の実施形態では、本明細書に提供される抗CD30Lのエピトープは、K16、S21、R30、K48、R63、およびY64の任意の組み合わせ、または順列のいずれか二つを含む、またはこれらからなる。一部の実施形態では、本明細書に提供される抗CD30Lのエピトープは、K16、S21、R30、K48、R63、およびY64の任意の組み合わせ、または順列のいずれか三つを含む、またはこれらからなる。一部の実施形態では、本明細書に提供される抗CD30Lのエピトープは、K16、S21、R30、K48、R63、およびY64の任意の組み合わせ、または順列のいずれか四つを含む、またはこれらからなる。一部の実施形態では、本明細書に提供される抗CD30Lのエピトープは、K16、S21、R30、K48、R63、およびY64の六つすべてを含む、またはこれらからなる。この段落のアミノ酸の位置は、配列番号34に記載されるCD30Lのアミノ酸配列に従って番号付けされる。

【0145】

10

20

30

40

50

セクション2および本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号110～119、629、636および712～723のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、（b）配列番号150～159、643、650および724～735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、（c）配列番号190～199、657、664および736～743のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、（d）配列番号310～319、671、678および744～751のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、（e）配列番号350～359、685、692および752～759のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または（f）配列番号390～399、699、706および760～765のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。

【0146】

セクション2および本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の特定の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号110～114、629、636および712～723のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、（b）配列番号150～154、643、650および724～735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、（c）配列番号190～194、657、664および736～743のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、（d）配列番号310～314、671、678および744～751のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、（e）配列番号350～354、685、692および752～759のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または（f）配列番号390～394、699、706、および760～765のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。

【0147】

セクション2および本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の他の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号115～119、629、636および712～723のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、（b）配列番号155～159、643、650および724～735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、（c）配列番号195～199、657、664および736～743のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、（d）配列番号315～319、671、678および744～751のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、（e）配列番号355～359、685、692および752～759のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または（f）配列番号395～399、699、706、および760～765のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。

【0148】

セクション2および本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号120～129および712～723のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、（b）配列番号160～169および724～735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、（c）配列番号200～209および736～743のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、（d）配列番号320～329および744～751のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、（e）配列番号360～369および752～759のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または（f）配列番号400～409および760～765のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。

【0149】

セクション2および本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の特定の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号120～124および712～723のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、（b）配列番号160～164および724～735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、（c）配列番号200～204および736～743のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、（d）配列番号320～324および744～751のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、（e）配列番号360～364および752～759のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または（f）配列番号400～404および760～765のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。

10

【0150】

セクション2および本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の他の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号125～129および712～723のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、（b）配列番号165～169および724～735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、（c）配列番号205～209および736～743のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、（d）配列番号325～329および744～751のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、（e）配列番号365～369および752～759のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または（f）配列番号405～409および760～765のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。

20

【0151】

セクション2および本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号130～139および712～723のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、（b）配列番号170～179および724～735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、（c）配列番号210～219および736～743のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、（d）配列番号330～339および744～751のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、（e）配列番号370～379および752～759のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または（f）配列番号410～419および760～765のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。

30

【0152】

セクション2および本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の特定の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号130～134および712～723のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、（b）配列番号170～174および724～735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、（c）配列番号210～214および736～743のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、（d）配列番号330～334および744～751のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、（e）配列番号370～374および752～759のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または（f）配列番号410～414および760～765のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。

40

【0153】

セクション2および本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される

50

抗CD30L抗体または抗原結合断片の他の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a) 配列番号135～139および712～723のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、(b) 配列番号175～179および724～735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、(c) 配列番号215～219および736～743のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、(d) 配列番号335～339および744～751のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、(e) 配列番号375～379および752～759のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または(f) 配列番号415～419および760～765のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。

10

【0154】

セクション2および本セクション(セクション4.1)を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a) 配列番号220～224および712～723のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、(b) 配列番号235～239および724～735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、(c) 配列番号250～254および736～743のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、(d) 配列番号420～424および744～751のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、(e) 配列番号435～439および752～759のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または(f) 配列番号450～454および760～765のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。

20

【0155】

セクション2および本セクション(セクション4.1)を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の特定の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a) 配列番号225～229および712～723のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、(b) 配列番号240～244および724～735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、(c) 配列番号255～259および736～743のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、(d) 配列番号425～429および744～751のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、(e) 配列番号440～444および752～759のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または(f) 配列番号455～459および760～765のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。

30

【0156】

セクション2および本セクション(セクション4.1)を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の他の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a) 配列番号230～234および712～723のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、(b) 配列番号245～249および724～735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、(c) 配列番号260～264および736～743のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、(d) 配列番号430～434および744～751のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、(e) 配列番号445～449および752～759のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または(f) 配列番号460～464および760～765のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。

40

【0157】

セクション2および本セクション(セクション4.1)を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a) 配列番号465～469、631、638および712～723のいずれか

50

一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、(b)配列番号490～494、645、652および724～735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、(c)配列番号528～532、659、666および736～743のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、(d)配列番号553～557、673、680および744～751のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、(e)配列番号578～582、687、694および752～759のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または(f)配列番号603～607、701、708、および760～765のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。

【0158】

セクション2および本セクション(セクション4.1)を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の別の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a)配列番号470～474、632、639および712～723のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、(b)配列番号495～499、646、653および724～735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、(c)配列番号533～537、660、667および736～743のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、(d)配列番号558～562、674、681および744～751のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、(e)配列番号583～587、688、695および752～759のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または(f)配列番号608～612、702、709、および760～765のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。

【0159】

セクション2および本セクション(セクション4.1)を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片のさらなる実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a)配列番号475～479、633、640および712～723のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、(b)配列番号513～517、647、654および724～735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、(c)配列番号538～542、661、668および736～743のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、(d)配列番号563～567、675、682および744～751のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、(e)配列番号588～592、689、696および752～759のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または(f)配列番号613～617、703、710、および760～765のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。

【0160】

セクション2および本セクション(セクション4.1)を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片のさらに別の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a)配列番号480～484、630、637および712～723のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、(b)配列番号518～522、644、651および724～735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、(c)配列番号543～547、658、665および736～743のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、(d)配列番号568～572、672、679および744～751のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、(e)配列番号593～597、686、693および752～759のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または(f)配列番号618～622、700、707、および760～765のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。または

【0161】

セクション2および本セクション(セクション4.1)を含む、本明細書に提供される

抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a) 配列番号485～489、634、641および712～723のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、(b) 配列番号523～527、648、655および724～735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、(c) 配列番号548～552、662、669および736～743のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、(d) 配列番号573～577、676、683および744～751のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、(e) 配列番号598～602、690、697および752～759のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または(f) 配列番号623～627、704、711、および760～765のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。

10

【0162】

本開示はさらに、抗CD30L抗体に結合アフィニティ、特異性、ならびにCD30-CD30Lの相互作用およびCD30L介在性CD30シグナル伝達およびIL-8放出を機能的に遮断する能力を付与する抗体に共通する、CDR配列における配列および構造特性を提供する。したがって、本明細書において、抗CD30L抗体に結合アフィニティ、特異性、ならびにCD30-CD30Lの相互作用およびCD30L介在性CD30シグナル伝達およびIL-8放出を機能的に遮断する能力を付与するコンセンサスCDR配列を有する抗CD30L抗体も提供される。セクション2および本セクション(セクション4.1)を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a) 配列番号712～723のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、(b) 配列番号724～735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、(c) 配列番号736～743のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、(d) 配列番号744～751のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、(e) 配列番号752～759のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または(f) 配列番号760～765のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。セクション2および本セクション(セクション4.1)を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の別の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a) 配列番号712、714、716、718、720、および722のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、(b) 配列番号724、726、728、730、732、および734のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、(c) 配列番号736、738、740、および742のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、(d) 配列番号744、746、748、および750のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、(e) 配列番号752、754、756、および758のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または(f) 配列番号760、762、および764のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。セクション2および本セクション(セクション4.1)を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片のさらなる実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a) 配列番号713、715、717、719、721、および723のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、(b) 配列番号725、727、729、731、733、および735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、(c) 配列番号737、739、741、および743のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、(d) 配列番号745、747、749、および751のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、(e) 配列番号753、755、757、および759のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または(f) 配列番号761、763、および765のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。セクション2および本セクション(セクション4.1)を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体ま

20

30

40

50

50

50

の一部の実施形態（例えば本段落のものなど）では、CDR-H1は、配列番号105～109、628、635、115～119、629、636、480～484、630、637、465～469、631、638、470～474、632、639、475～479、633、640、485～489、634、および641のいずれか一つに記載されるアミノ酸を含む。セクション2および本セクション4.1を含む本明細書に提供される抗CD30Lの一部の実施形態（例えば、本段落のものなど）では、CDR-H2は、配列番号145～149、642、649、155～159、643、650、518～522、644、651、490～494、645、652、495～499、646、653、513～517、647、654、523～527、648、および655のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む。セクション2および本セクション4.1を含む本明細書に提供される抗CD30Lの一部の実施形態（例えば、本段落のものなど）では、CDR-H3は、配列番号185～189、656、663、195～199、657、664、543～547、658、665、528～532、659、666、533～537、660、667、538～542、661、668、548～552、662、および669のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む。セクション2および本セクション4.1を含む本明細書に提供される抗CD30Lの一部の実施形態（例えば、本段落のものなど）では、CDR-L1は、配列番号305～309、670、677、315～319、671、678、568～572、672、679、553～557、673、680、558～562、674、681、563～567、675、682、573～577、676、および683のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む。セクション2および本セクション4.1を含む本明細書に提供される抗CD30Lの一部の実施形態（例えば、本段落のものなど）では、CDR-L2は、配列番号345～349、684、691、355～359、685、692、593～597、686、693、578～582、687、694、583～587、688、695、588～592、689、696、598～602、690、および697のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む。セクション2および本セクション4.1を含む本明細書に提供される抗CD30Lの一部の実施形態（例えば、本段落のものなど）では、CDR-L3は、配列番号385～389、698、705、395～399、699、706、618～622、700、707、603～607、701、708、608～612、702、709、613～617、703、710、623～627、704、および711のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む。セクション2および本セクション4.1を含む本明細書に提供される抗CD30Lの特定の实施形態（例えば本段落のものなど）では、CDR-H1は、配列番号105～109、628、635、115～119、629、636、480～484、630、および637のいずれか一つに記載されるアミノ酸を含む。セクション2および本セクション4.1を含む本明細書に提供される抗CD30Lの特定の实施形態（例えば、本段落のものなど）では、CDR-H2は、配列番号145～149、642、649、155～159、643、650、518～522、644、および651のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む。セクション2および本セクション4.1を含む本明細書に提供される抗CD30Lの特定の实施形態（例えば、本段落のものなど）では、CDR-H3は、配列番号185～189、656、663、195～199、657、664、543～547、658、および665のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む。セクション2および本セクション4.1を含む本明細書に提供される抗CD30Lの特定の实施形態（例えば、本段落のものなど）では、CDR-L1は、配列番号305～309、670、677、315～319、671、678、568～572、672、および679のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む。セクション2および本セクション4.1を含む本明細書に提供される抗CD30Lの特定の实施形態（例えば、本段落のものなど）では、CDR-L2は、配列番号345～349、684、691、355～359、685、692、593～597、686、および693のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む。セクション2および本セクション4.1を含む本明細書に提供される抗CD30Lの特定の实

10

20

30

40

50

施形態（例えば、本段落のものなど）では、CDR～L3は、配列番号385～389、698、705、395～399、699、706、618～622、700、および707のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む。

【0163】

セクション2および本セクション4.1を含む本明細書に提供される抗CD30L（例えば、前述の段落に記載されるものなど）についてさらに、一つの実施形態では、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片は、配列番号712～723のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1を含む、またはこれからなる。一部の実施形態では、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片は、配列番号724～735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2を含む、またはこれからなる。特定の実施形態では、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片は、配列番号736～743のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3を含む、またはこれからなる。他の実施形態では、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片は、配列番号744～751のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1を含む、またはこれからなる。さらに他の実施形態では、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片は、配列番号752～759のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2を含む、またはこれからなる。別の実施形態では、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片は、配列番号760～765のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3を含む、またはこれからなる。一つの実施形態では、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片は、配列番号712～723のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、および配列番号724～735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2を含む、またはこれらからなる。一部の実施形態では、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片は、配列番号712～723のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、および配列番号736～743のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3を含む、またはこれらからなる。特定の実施形態では、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片は、配列番号712～723のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、および配列番号744～751のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1を含む、またはこれらからなる。他の実施形態では、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片は、配列番号712～723のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、および配列番号752～759のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2を含む、またはこれらからなる。一部の実施形態では、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片は、配列番号712～723のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、および配列番号760～765のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3を含む、またはこれらからなる。さらなる実施形態では、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片は、配列番号724～735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、および配列番号736～743のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3を含む、またはこれらからなる。特定の実施形態では、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片は、配列番号724～735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、および配列番号744～751のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1を含む、またはこれらからなる。一部の実施形態では、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片は、配列番号724～735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、および配列番号752～759のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2を含む、またはこれらからなる。特定の実施形態では、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片は、配列番号724～735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、および配列番号760～765のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3を含む、またはこれらから

10

20

30

40

50

50

50

50

50

50

いずれか二つを任意の組み合わせ、もしくは順列で含む、またはこれらからなる。一部の実施形態では、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片は、配列番号712～723のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、配列番号724～735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、配列番号736～743のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、配列番号744～751のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、配列番号752～759のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、および配列番号760～765のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3のいずれか三つを任意の組み合わせ、もしくは順列で含む、またはこれらからなる。一部の実施形態では、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片は、配列番号712～723のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、配列番号724～735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、配列番号736～743のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、配列番号744～751のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、配列番号752～759のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、および配列番号760～765のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3のいずれか四つを任意の組み合わせ、もしくは順列で含む、またはこれらからなる。一部の実施形態では、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片は、配列番号712～723のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、配列番号724～735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、配列番号736～743のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、配列番号744～751のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、配列番号752～759のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、および配列番号760～765のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3のいずれか五つを任意の組み合わせ、もしくは順列で含む、またはこれらからなる。一部の実施形態では、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片は、配列番号712～723のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、配列番号724～735のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、配列番号736～743のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、配列番号744～751のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、配列番号752～759のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、および配列番号760～765のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3の六つすべてを含む、またはこれらからなる。セクション2および本セクション4.1を含む本明細書に提供される抗CD30Lの一部の実施形態（例えば本段落のものなど）では、CDR-H1は、配列番号105～109、628、635、115～119、629、636、480～484、630、637、465～469、631、638、470～474、632、639、475～479、633、640、485～489、634、および641のいずれか一つに記載されるアミノ酸を含む。セクション2および本セクション4.1を含む本明細書に提供される抗CD30Lの一部の実施形態（例えば、本段落のものなど）では、CDR-H2は、配列番号145～149、642、649、155～159、643、650、518～522、644、651、490～494、645、652、495～499、646、653、513～517、647、654、523～527、648、および655のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む。セクション2および本セクション4.1を含む本明細書に提供される抗CD30Lの一部の実施形態（例えば、本段落のものなど）では、CDR-H3は、配列番号185～189、656、663、195～199、657、664、543～547、658、665、528～532、659、666、533～537、660、667、538～542、661、668、548～552、662、および669のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む。セクション2および本セクション4.1を含む本明細書に提供される抗CD30Lの一部の実施形態（例えば、本段落のものなど）では、CDR-L1は、配列番号3

10

20

30

40

50

05～309、670、677、315～319、671、678、568～572、672、679、553～557、673、680、558～562、674、681、563～567、675、682、573～577、676、および683のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む。セクション2および本セクション4.1を含む本明細書に提供される抗CD30Lの一部の実施形態（例えば、本段落のものなど）では、CDR～L2は、配列番号345～349、684、691、355～359、685、692、593～597、686、693、578～582、687、694、583～587、688、695、588～592、689、696、598～602、690、および697のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む。セクション2および本セクション4.1を含む本明細書に提供される抗CD30Lの一部の実施形態（例えば、本段落のものなど）では、CDR～L3は、配列番号385～389、698、705、395～399、699、706、618～622、700、707、603～607、701、708、608～612、702、709、613～617、703、710、623～627、704、および711のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む。セクション2および本セクション4.1を含む本明細書に提供される抗CD30Lの特定の実施形態（例えば本段落のものなど）では、CDR-H1は、配列番号105～109、628、635、115～119、629、636、480～484、630、および637のいずれか一つに記載されるアミノ酸を含む。セクション2および本セクション4.1を含む本明細書に提供される抗CD30Lの特定の実施形態（例えば、本段落のものなど）では、CDR-H2は、配列番号145～149、642、649、155～159、643、650、518～522、644、および651のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む。セクション2および本セクション4.1を含む本明細書に提供される抗CD30Lの特定の実施形態（例えば、本段落のものなど）では、CDR-H3は、配列番号185～189、656、663、195～199、657、664、543～547、658、および665のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む。セクション2および本セクション4.1を含む本明細書に提供される抗CD30Lの特定の実施形態（例えば、本段落のものなど）では、CDR～L1は、配列番号305～309、670、677、315～319、671、678、568～572、672、および679のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む。セクション2および本セクション4.1を含む本明細書に提供される抗CD30Lの特定の実施形態（例えば、本段落のものなど）では、CDR～L2は、配列番号345～349、684、691、355～359、685、692、593～597、686、および693のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む。セクション2および本セクション4.1を含む本明細書に提供される抗CD30Lの特定の実施形態（例えば、本段落のものなど）では、CDR～L3は、配列番号385～389、698、705、395～399、699、706、618～622、700、および707のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む。

【0164】

さらに、セクション2および本セクション（セクション4.1）を含む本明細書に提供される抗CD30L抗体は、表10～16に列挙される各抗CD30LクローンのCDRの特定の組み合わせを含み得る。したがって、セクション2および本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号635に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、（b）配列番号649に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、（c）配列番号663に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、（d）配列番号677に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、（e）配列番号691に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または（f）配列番号705に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。セクション2および本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の別の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号107に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、（b）配列番号147に記載されるアミノ酸

10

20

30

40

50

配列を含むCDR-H2、(c)配列番号187に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、(d)配列番号307に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、(e)配列番号347に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または(f)配列番号387に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。セクション2および本セクション(セクション4.1)を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a)配列番号105に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、(b)配列番号145に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、(c)配列番号185に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、(d)配列番号305に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、(e)配列番号345に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または(f)配列番号385に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。セクション2および本セクション(セクション4.1)を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a)配列番号106に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、(b)配列番号146に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、(c)配列番号186に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、(d)配列番号306に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、(e)配列番号346に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または(f)配列番号386に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。セクション2および本セクション(セクション4.1)を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a)配列番号108に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、(b)配列番号148に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、(c)配列番号188に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、(d)配列番号308に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、(e)配列番号348に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または(f)配列番号388に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。セクション2および本セクション(セクション4.1)を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a)配列番号109に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、(b)配列番号149に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、(c)配列番号189に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、(d)配列番号309に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、(e)配列番号349に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または(f)配列番号389に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。セクション2および本セクション(セクション4.1)を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a)配列番号628に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、(b)配列番号642に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、(c)配列番号656に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、(d)配列番号670に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、(e)配列番号684に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または(f)配列番号698に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。

【0165】

同様に、セクション2および本セクション(セクション4.1)を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a)配列番号636に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、(b)配列番号650に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、(c)配列番号664に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、(d)配列番号678に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、(e)配列番号692に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または(f)配列番号706に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。セクション2および本セクション(セクション4.1)を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の別の実施形態では、抗体ま

たはその抗原結合断片は：（a）配列番号117に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、（b）配列番号157に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、（c）配列番号197に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、（d）配列番号317に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、（e）配列番号357に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または（f）配列番号397に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。セクション2および本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片のさらに別の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号115に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、（b）配列番号155に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、（c）配列番号195に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、（d）配列番号315に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、（e）配列番号355に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または（f）配列番号395に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。セクション2および本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号116に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、（b）配列番号156に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、（c）配列番号196に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、（d）配列番号316に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、（e）配列番号356に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または（f）配列番号396に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。セクション2および本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の別の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号118に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、（b）配列番号158に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、（c）配列番号198に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、（d）配列番号318に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、（e）配列番号358に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または（f）配列番号398に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。セクション2および本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片のさらに別の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号119に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、（b）配列番号159に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、（c）配列番号199に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、（d）配列番号319に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、（e）配列番号359に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または（f）配列番号399に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。セクション2および本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号629に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、（b）配列番号643に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、（c）配列番号657に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、（d）配列番号671に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、（e）配列番号685に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または（f）配列番号699に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。

【0166】

同様に、セクション2および本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号637に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、（b）配列番号651に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、（c）配列番号665に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、（d）配列番号679に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、（e）配列番号693に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または（f）配列番号707に記載されるアミノ酸配列を含む

10

20

30

40

50

C D R－L 3、を含む。セクション 2 および本セクション（セクション 4． 1）を含む、本明細書に提供される抗 C D 3 0 L 抗体または抗原結合断片の別の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号 4 8 2 に記載されるアミノ酸配列を含む C D R－H 1、（b）配列番号 5 2 0 に記載されるアミノ酸配列を含む C D R－H 2、（c）配列番号 5 4 5 に記載されるアミノ酸配列を含む C D R－H 3、（d）配列番号 5 7 0 に記載されるアミノ酸配列を含む C D R－L 1、（e）配列番号 5 9 5 に記載されるアミノ酸配列を含む C D R－L 2、ならびに／または（f）配列番号 6 2 0 に記載されるアミノ酸配列を含む C D R－L 3、を含む。セクション 2 および本セクション（セクション 4． 1）を含む、本明細書に提供される抗 C D 3 0 L 抗体または抗原結合断片のさらに別の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号 4 8 0 に記載されるアミノ酸配列を含む C D R－H 1、（b）配列番号 5 1 8 に記載されるアミノ酸配列を含む C D R－H 2、（c）配列番号 5 4 3 に記載されるアミノ酸配列を含む C D R－H 3、（d）配列番号 5 6 8 に記載されるアミノ酸配列を含む C D R－L 1、（e）配列番号 5 9 3 に記載されるアミノ酸配列を含む C D R－L 2、ならびに／または（f）配列番号 6 1 8 に記載されるアミノ酸配列を含む C D R－L 3、を含む。セクション 2 および本セクション（セクション 4． 1）を含む、本明細書に提供される抗 C D 3 0 L 抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号 4 8 1 に記載されるアミノ酸配列を含む C D R－H 1、（b）配列番号 5 1 9 に記載されるアミノ酸配列を含む C D R－H 2、（c）配列番号 5 4 4 に記載されるアミノ酸配列を含む C D R－H 3、（d）配列番号 5 6 9 に記載されるアミノ酸配列を含む C D R－L 1、（e）配列番号 5 9 4 に記載されるアミノ酸配列を含む C D R－L 2、ならびに／または（f）配列番号 6 1 9 に記載されるアミノ酸配列を含む C D R－L 3、を含む。セクション 2 および本セクション（セクション 4． 1）を含む、本明細書に提供される抗 C D 3 0 L 抗体または抗原結合断片の別の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号 4 8 3 に記載されるアミノ酸配列を含む C D R－H 1、（b）配列番号 5 2 1 に記載されるアミノ酸配列を含む C D R－H 2、（c）配列番号 5 4 6 に記載されるアミノ酸配列を含む C D R－H 3、（d）配列番号 5 7 1 に記載されるアミノ酸配列を含む C D R－L 1、（e）配列番号 5 9 6 に記載されるアミノ酸配列を含む C D R－L 2、ならびに／または（f）配列番号 6 2 1 に記載されるアミノ酸配列を含む C D R－L 3、を含む。セクション 2 および本セクション（セクション 4． 1）を含む、本明細書に提供される抗 C D 3 0 L 抗体または抗原結合断片のさらに別の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号 4 8 4 に記載されるアミノ酸配列を含む C D R－H 1、（b）配列番号 5 2 2 に記載されるアミノ酸配列を含む C D R－H 2、（c）配列番号 5 4 7 に記載されるアミノ酸配列を含む C D R－H 3、（d）配列番号 5 7 2 に記載されるアミノ酸配列を含む C D R－L 1、（e）配列番号 5 9 7 に記載されるアミノ酸配列を含む C D R－L 2、ならびに／または（f）配列番号 6 2 2 に記載されるアミノ酸配列を含む C D R－L 3、を含む。セクション 2 および本セクション（セクション 4． 1）を含む、本明細書に提供される抗 C D 3 0 L 抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号 6 3 0 に記載されるアミノ酸配列を含む C D R－H 1、（b）配列番号 6 4 4 に記載されるアミノ酸配列を含む C D R－H 2、（c）配列番号 6 5 8 に記載されるアミノ酸配列を含む C D R－H 3、（d）配列番号 6 7 2 に記載されるアミノ酸配列を含む C D R－L 1、（e）配列番号 6 8 6 に記載されるアミノ酸配列を含む C D R－L 2、ならびに／または（f）配列番号 7 0 0 に記載されるアミノ酸配列を含む C D R－L 3、を含む。

【 0 1 6 7 】

したがって、セクション 2 および本セクション（セクション 4． 1）を含む、本明細書に提供される抗 C D 3 0 L 抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（i）（a）配列番号 6 3 8 に記載されるアミノ酸配列を含む C D R－H 1、（b）配列番号 6 5 2 に記載されるアミノ酸配列を含む C D R－H 2、（c）配列番号 6 6 6 に記載されるアミノ酸配列を含む C D R－H 3、（d）配列番号 6 8 0 に記

10

20

30

40

50

載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、(e)配列番号694に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または(f)配列番号708に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。セクション2および本セクション(セクション4.1)を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の別の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a)配列番号467に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、(b)配列番号492に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、(c)配列番号530に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、(d)配列番号555に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、(e)配列番号580に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または(f)配列番号605に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。セクション2および本セクション(セクション4.1)を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片のさらに別の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a)配列番号465に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、(b)配列番号490に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、(c)配列番号528に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、(d)配列番号553に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、(e)配列番号578に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または(f)配列番号603に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。セクション2および本セクション(セクション4.1)を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a)配列番号466に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、(b)配列番号491に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、(c)配列番号529に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、(d)配列番号554に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、(e)配列番号579に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または(f)配列番号604に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。セクション2および本セクション(セクション4.1)を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の別の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a)配列番号468に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、(b)配列番号493に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、(c)配列番号531に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、(d)配列番号556に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、(e)配列番号581に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または(f)配列番号606に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。セクション2および本セクション(セクション4.1)を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片のさらに別の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a)配列番号469に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、(b)配列番号494に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、(c)配列番号532に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、(d)配列番号557に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、(e)配列番号582に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または(f)配列番号607に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。セクション2および本セクション(セクション4.1)を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a)配列番号631に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、(b)配列番号645に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、(c)配列番号659に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、(d)配列番号673に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、(e)配列番号687に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または(f)配列番号701に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。

【0168】

同様に、セクション2および本セクション(セクション4.1)を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a)配列番号639に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、(

10

20

30

40

50

b) 配列番号 653 に記載されるアミノ酸配列を含む CDR-H2、(c) 配列番号 667 に記載されるアミノ酸配列を含む CDR-H3、(d) 配列番号 681 に記載されるアミノ酸配列を含む CDR-L1、(e) 配列番号 695 に記載されるアミノ酸配列を含む CDR-L2、ならびに／または (f) 配列番号 709 に記載されるアミノ酸配列を含む CDR-L3、を含む。セクション 2 および本セクション (セクション 4.1) を含む、本明細書に提供される抗 CD30L 抗体または抗原結合断片の別の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a) 配列番号 472 に記載されるアミノ酸配列を含む CDR-H1、(b) 配列番号 497 に記載されるアミノ酸配列を含む CDR-H2、(c) 配列番号 535 に記載されるアミノ酸配列を含む CDR-H3、(d) 配列番号 560 に記載されるアミノ酸配列を含む CDR-L1、(e) 配列番号 585 に記載されるアミノ酸配列を含む CDR-L2、ならびに／または (f) 配列番号 610 に記載されるアミノ酸配列を含む CDR-L3、を含む。セクション 2 および本セクション (セクション 4.1) を含む、本明細書に提供される抗 CD30L 抗体または抗原結合断片のさらに別の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a) 配列番号 470 に記載されるアミノ酸配列を含む CDR-H1、(b) 配列番号 495 に記載されるアミノ酸配列を含む CDR-H2、(c) 配列番号 533 に記載されるアミノ酸配列を含む CDR-H3、(d) 配列番号 558 に記載されるアミノ酸配列を含む CDR-L1、(e) 配列番号 583 に記載されるアミノ酸配列を含む CDR-L2、ならびに／または (f) 配列番号 608 に記載されるアミノ酸配列を含む CDR-L3、を含む。セクション 2 および本セクション (セクション 4.1) を含む、本明細書に提供される抗 CD30L 抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a) 配列番号 471 に記載されるアミノ酸配列を含む CDR-H1、(b) 配列番号 496 に記載されるアミノ酸配列を含む CDR-H2、(c) 配列番号 534 に記載されるアミノ酸配列を含む CDR-H3、(d) 配列番号 559 に記載されるアミノ酸配列を含む CDR-L1、(e) 配列番号 584 に記載されるアミノ酸配列を含む CDR-L2、ならびに／または (f) 配列番号 609 に記載されるアミノ酸配列を含む CDR-L3、を含む。セクション 2 および本セクション (セクション 4.1) を含む、本明細書に提供される抗 CD30L 抗体または抗原結合断片の別の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a) 配列番号 473 に記載されるアミノ酸配列を含む CDR-H1、(b) 配列番号 498 に記載されるアミノ酸配列を含む CDR-H2、(c) 配列番号 536 に記載されるアミノ酸配列を含む CDR-H3、(d) 配列番号 561 に記載されるアミノ酸配列を含む CDR-L1、(e) 配列番号 586 に記載されるアミノ酸配列を含む CDR-L2、ならびに／または (f) 配列番号 611 に記載されるアミノ酸配列を含む CDR-L3、を含む。セクション 2 および本セクション (セクション 4.1) を含む、本明細書に提供される抗 CD30L 抗体または抗原結合断片のさらに別の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a) 配列番号 474 に記載されるアミノ酸配列を含む CDR-H1、(b) 配列番号 499 に記載されるアミノ酸配列を含む CDR-H2、(c) 配列番号 537 に記載されるアミノ酸配列を含む CDR-H3、(d) 配列番号 562 に記載されるアミノ酸配列を含む CDR-L1、(e) 配列番号 587 に記載されるアミノ酸配列を含む CDR-L2、ならびに／または (f) 配列番号 612 に記載されるアミノ酸配列を含む CDR-L3、を含む。セクション 2 および本セクション (セクション 4.1) を含む、本明細書に提供される抗 CD30L 抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a) 配列番号 632 に記載されるアミノ酸配列を含む CDR-H1、(b) 配列番号 646 に記載されるアミノ酸配列を含む CDR-H2、(c) 配列番号 660 に記載されるアミノ酸配列を含む CDR-H3、(d) 配列番号 674 に記載されるアミノ酸配列を含む CDR-L1、(e) 配列番号 688 に記載されるアミノ酸配列を含む CDR-L2、ならびに／または (f) 配列番号 702 に記載されるアミノ酸配列を含む CDR-L3、を含む。

【0169】

同様に、セクション 2 および本セクション (セクション 4.1) を含む、本明細書に提

10

20

30

40

50

供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号640に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、（b）配列番号654に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、（c）配列番号668に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、（d）配列番号682に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、（e）配列番号696に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または（f）配列番号710に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。セクション2および本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の別の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号477に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、（b）配列番号515に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、（c）配列番号540に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、（d）配列番号565に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、（e）配列番号590に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または（f）配列番号615に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。セクション2および本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片のさらに別の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号475に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、（b）配列番号513に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、（c）配列番号538に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、（d）配列番号563に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、（e）配列番号588に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または（f）配列番号613に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。セクション2および本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号476に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、（b）配列番号514に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、（c）配列番号539に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、（d）配列番号564に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、（e）配列番号589に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または（f）配列番号614に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。セクション2および本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の別の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号478に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、（b）配列番号516に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、（c）配列番号541に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、（d）配列番号566に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、（e）配列番号591に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または（f）配列番号616に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。セクション2および本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片のさらに別の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号479に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、（b）配列番号517に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、（c）配列番号542に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、（d）配列番号567に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、（e）配列番号592に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または（f）配列番号617に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。セクション2および本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号633に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、（b）配列番号647に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、（c）配列番号661に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、（d）配列番号675に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、（e）配列番号689に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または（f）配列番号703に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。

10

20

30

40

50

【0170】

したがって、セクション2および本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号641に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、（b）配列番号655に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、（c）配列番号669に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、（d）配列番号683に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、（e）配列番号697に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または（f）配列番号711に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。セクション2および本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の別の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号487に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、（b）配列番号525に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、（c）配列番号550に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、（d）配列番号575に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、（e）配列番号600に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または（f）配列番号625に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。セクション2および本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片のさらに別の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号485に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、（b）配列番号523に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、（c）配列番号548に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、（d）配列番号573に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、（e）配列番号598に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または（f）配列番号623に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。セクション2および本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号486に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、（b）配列番号524に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、（c）配列番号549に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、（d）配列番号574に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、（e）配列番号599に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または（f）配列番号624に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。セクション2および本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の別の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号488に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、（b）配列番号526に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、（c）配列番号551に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、（d）配列番号576に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、（e）配列番号601に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または（f）配列番号626に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。セクション2および本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片のさらに別の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号489に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、（b）配列番号527に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、（c）配列番号552に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、（d）配列番号577に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、（e）配列番号602に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または（f）配列番号627に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。セクション2および本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号634に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、（b）配列番号648に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、（c）配列番号662に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H3、（d）配列番号676に記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、（e）配列番号690に記載されるアミノ酸配列を含む

10

20

30

40

50

C D R－L 2、ならびに／または（f）配列番号 7 0 4 に記載されるアミノ酸配列を含む C D R－L 3、を含む。

【0171】

抗 C D 3 0 L 抗体は、表 1 0 ～ 1 6 に列挙される様々な C D R 配列を有し得る。したがって、セクション 2 および本セクション（セクション 4 . 1）を含む、本明細書に提供される抗 C D 3 0 L 抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）表 1 0 に列挙される任意の C D R－H 1 配列を含む C D R－H 1、（b）表 1 0 に列挙される任意の C D R－H 2 配列を含む C D R－H 2、（c）表 1 0 に列挙される任意の C D R－H 3 配列を含む C D R－H 3、（d）表 1 0 に列挙される任意の C D R－L 1 配列を含む C D R－L 1、（e）表 1 0 に列挙される任意の C D R－L 2 配列を含む C D R－L 2、および／または（f）表 1 0 に列挙される任意の C D R－L 3 配列を含む C D R－L 3、を含む。

10

【0172】

セクション 2 および本セクション（セクション 4 . 1）を含む、本明細書に提供される抗 C D 3 0 L 抗体または抗原結合断片の別の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）表 1 1 に列挙される任意の C D R－H 1 配列を含む C D R－H 1、（b）表 1 1 に列挙される任意の C D R－H 2 配列を含む C D R－H 2、（c）表 1 1 に列挙される任意の C D R－H 3 配列を含む C D R－H 3、（d）表 1 1 に列挙される任意の C D R－L 1 配列を含む C D R－L 1、（e）表 1 1 に列挙される任意の C D R－L 2 配列を含む C D R－L 2、および／または（f）表 1 1 に列挙される任意の C D R－L 3 配列を含む C D R－L 3、を含む。

20

【0173】

セクション 2 および本セクション（セクション 4 . 1）を含む、本明細書に提供される抗 C D 3 0 L 抗体または抗原結合断片のさらなる実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）表 1 2 に列挙される任意の C D R－H 1 配列を含む C D R－H 1、（b）表 1 2 に列挙される任意の C D R－H 2 配列を含む C D R－H 2、（c）表 1 2 に列挙される任意の C D R－H 3 配列を含む C D R－H 3、（d）表 1 2 に列挙される任意の C D R－L 1 配列を含む C D R－L 1、（e）表 1 2 に列挙される任意の C D R－L 2 配列を含む C D R－L 2、および／または（f）表 1 2 に列挙される任意の C D R－L 3 配列を含む C D R－L 3、を含む。

30

【0174】

セクション 2 および本セクション（セクション 4 . 1）を含む、本明細書に提供される抗 C D 3 0 L 抗体または抗原結合断片のさらに別の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）表 1 3 に列挙される任意の C D R－H 1 配列を含む C D R－H 1、（b）表 1 3 に列挙される任意の C D R－H 2 配列を含む C D R－H 2、（c）表 1 3 に列挙される任意の C D R－H 3 配列を含む C D R－H 3、（d）表 1 3 に列挙される任意の C D R－L 1 配列を含む C D R－L 1、（e）表 1 3 に列挙される任意の C D R－L 2 配列を含む C D R－L 2、および／または（f）表 1 3 に列挙される任意の C D R－L 3 配列を含む C D R－L 3、を含む。

【0175】

セクション 2 および本セクション（セクション 4 . 1）を含む、本明細書に提供される抗 C D 3 0 L 抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）表 1 4 に列挙される任意の C D R－H 1 配列を含む C D R－H 1、（b）表 1 4 に列挙される任意の C D R－H 2 配列を含む C D R－H 2、（c）表 1 4 に列挙される任意の C D R－H 3 配列を含む C D R－H 3、（d）表 1 4 に列挙される任意の C D R－L 1 配列を含む C D R－L 1、（e）表 1 4 に列挙される任意の C D R－L 2 配列を含む C D R－L 2、および／または（f）表 1 4 に列挙される任意の C D R－L 3 配列を含む C D R－L 3、を含む。

40

【0176】

セクション 2 および本セクション（セクション 4 . 1）を含む、本明細書に提供される

50

抗CD30L抗体または抗原結合断片の別の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a)表15に列挙される任意のCDR-H1配列を含むCDR-H1、(b)表15に列挙される任意のCDR-H2配列を含むCDR-H2、(c)表15に列挙される任意のCDR-H3配列を含むCDR-H3、(d)表15に列挙される任意のCDR-L1配列を含むCDR-L1、(e)表15に列挙される任意のCDR-L2配列を含むCDR-L2、および／または(f)表15に列挙される任意のCDR-L3配列を含むCDR-L3、を含む。

【0177】

セクション2および本セクション(セクション4.1)を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片のさらなる実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a)表16に列挙される任意のCDR-H1配列を含むCDR-H1、(b)表16に列挙される任意のCDR-H2配列を含むCDR-H2、(c)表16に列挙される任意のCDR-H3配列を含むCDR-H3、(d)表16に列挙される任意のCDR-L1配列を含むCDR-L1、(e)表16に列挙される任意のCDR-L2配列を含むCDR-L2、および／または(f)表16に列挙される任意のCDR-L3配列を含むCDR-L3、を含む。

【0178】

セクション2および本セクション(セクション4.1)を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片のさらに別の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a)表10～16に列挙される任意のCDR-H1配列を含むCDR-H1、(b)表10～16に列挙される任意のCDR-H2配列を含むCDR-H2、(c)表10～16に列挙される任意のCDR-H3配列を含むCDR-H3、(d)表10～16に列挙される任意のCDR-L1配列を含むCDR-L1、(e)表10～16に列挙される任意のCDR-L2配列を含むCDR-L2、および／または(f)表10～16に列挙される任意のCDR-L3配列を含むCDR-L3、を含む。

【0179】

セクション2および本セクション(セクション4.1)を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、表10～16および25に列挙される同じクローン番号の任意の抗CD30Lの対応するCDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3のCDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む。セクション2および本セクション(セクション4.1)を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、表10に列挙される同じクローン番号の任意の抗CD30Lの対応するCDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3のCDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む。セクション2および本セクション(セクション4.1)を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、表11に列挙される同じクローン番号の任意の抗CD30Lの対応するCDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3のCDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む。セクション2および本セクション(セクション4.1)を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、表12に列挙される同じクローン番号の任意の抗CD30Lの対応するCDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3のCDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む。セクション2および本セクション(セクション4.1)を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、表13に列挙される同じクローン番号の任意の抗CD30Lの対応するCDR-H1、CD

10

20

30

40

50

20

30

50

本開示は、本明細書に提供される抗CD30L抗体が、免疫グロブリン重鎖可変領域（VH）および免疫グロブリン軽鎖可変領域（VL）の様々な組み合わせを含み得ることも提供する。セクション2および本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号1、2、5、6、9、10、13、14、17、19、21、23、25、27、29および31のいずれか一つに対して少なくとも約90、95、97、98、99または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む免疫グロブリン可変領域重鎖（VH）、および／または（b）配列番号3、4、7、8、11、12、15、16、18、20、22、24、26、28および30のいずれか一つに対して少なくとも約90、95、97、98、99または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む免疫グロブリン可変領域軽鎖（VL）、を含む。セクション2および本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号1に対して少なくとも約90、95、97、98、99または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVH、および／または（b）配列番号3に対して少なくとも約90、95、97、98、99または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVL、を含む。セクション2および本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号2に対して少なくとも約90、95、97、98、99または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVH、および／または（b）配列番号4に対して少なくとも約90、95、97、98、99または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVL、を含む。セクション2および本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号5に対して少なくとも約90、95、97、98、99または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVH、および／または（b）配列番号7に対して少なくとも約90、95、97、98、99または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVL、を含む。セクション2および本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号6に対して少なくとも約90、95、97、98、99または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVH、および／または（b）配列番号8に対して少なくとも約90、95、97、98、99または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVL、を含む。セクション2および本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号9に対して少なくとも約90、95、97、98、99または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVH、および／または（b）配列番号11に対して少なくとも約90、95、97、98、99または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVL、を含む。セクション2および本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号10に対して少なくとも約90、95、97、98、99または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVH、および／または（b）配列番号12に対して少なくとも約90、95、97、98、99または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVL、を含む。セクション2および本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号10に対して少なくとも約90、95、97、98、99または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVH、および／または（b）配列番号12に対して少なくとも約90、95、97、98、99または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVL、を含む。

50

片は：（a）配列番号13に対して少なくとも約90、95、97、98、99または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVH、および／または（b）配列番号15に対して少なくとも約90、95、97、98、99または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVL、を含む。セクション2および本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号14に対して少なくとも約90、95、97、98、99または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVH、および／または（b）配列番号16に対して少なくとも約90、95、97、98、99または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVL、を含む。セクション2および本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号23に対して少なくとも約90、95、97、98、99または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVH、および／または（b）配列番号24に対して少なくとも約90、95、97、98、99または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVL、を含む。セクション2および本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号25に対して少なくとも約90、95、97、98、99または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVH、および／または（b）配列番号26に対して少なくとも約90、95、97、98、99または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVL、を含む。セクション2および本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号27に対して少なくとも約90、95、97、98、99または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVH、および／または（b）配列番号28に対して少なくとも約90、95、97、98、99または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVL、を含む。セクション2および本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号29に対して少なくとも約90、95、97、98、99または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVH、および／または（b）配列番号30に対して少なくとも約90、95、97、98、99または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVL、を含む。セクション2および本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号31に対して少なくとも約90、95、97、98、99または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVH、および／または（b）配列番号32に対して少なくとも約90、95、97、98、99または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVL、を含む。

【0182】

したがって、セクション2および本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号1、2、5、6、9、10、13、14、17、19、21、23、25、27、29および31のいずれか一つに対して少なくとも約80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む免疫グロブリン可変領域重鎖（VH）、および／または（b）配列番号3、4、7、8、11、12、15、16、18、20、22、24、26、28および30のいずれか一つに対して少なくとも約80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む免疫グロブリン可変領域軽鎖（VL）、を含む。セクション2および本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号1に対

10

20

30

40

50

して少なくとも約 80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V_H、および／または (b) 配列番号 3 に対して少なくとも約 80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V_L、を含む。セクション 2 および本セクション (セクション 4. 1) を含む、本明細書に提供される抗 CD30L 抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は： (a) 配列番号 2 に対して少なくとも約 80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V_H、および／または (b) 配列番号 4 に対して少なくとも約 80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V_L、を含む。セクション 2 および本セクション (セクション 4. 1) を含む、本明細書に提供される抗 CD30L 抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は： (a) 配列番号 5 に対して少なくとも約 80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V_H、および／または (b) 配列番号 7 に対して少なくとも約 80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V_L、を含む。セクション 2 および本セクション (セクション 4. 1) を含む、本明細書に提供される抗 CD30L 抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は： (a) 配列番号 6 に対して少なくとも約 80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V_H、および／または (b) 配列番号 8 に対して少なくとも約 80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V_L、を含む。セクション 2 および本セクション (セクション 4. 1) を含む、本明細書に提供される抗 CD30L 抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は： (a) 配列番号 9 に対して少なくとも約 80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V_H、および／または (b) 配列番号 11 に対して少なくとも約 80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V_L、を含む。セクション 2 および本セクション (セクション 4. 1) を含む、本明細書に提供される抗 CD30L 抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は： (a) 配列番号 10 に対して少なくとも約 80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V_H、および／または (b) 配列番号 12 に対して少なくとも約 80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V_L、を含む。セクション 2 および本セクション (セクション 4. 1) を含む、本明細書に提供

10

20

30

40

50

される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号14に対して少なくとも約80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVH、および／または（b）配列番号16に対して少なくとも約80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVL、を含む。セクション2および本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号23に対して少なくとも約80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVH、および／または（b）配列番号24に対して少なくとも約80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVL、を含む。セクション2および本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号25に対して少なくとも約80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVH、および／または（b）配列番号26に対して少なくとも約80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVL、を含む。セクション2および本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号27に対して少なくとも約80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVH、および／または（b）配列番号28に対して少なくとも約80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVL、を含む。セクション2および本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号29に対して少なくとも約80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVH、および／または（b）配列番号30に対して少なくとも約80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVL、を含む。セクション2および本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号31に対して少なくとも約80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVH、および／または（b）配列番号32に対して少なくとも約80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVL、を含む。

【0183】

セクション2および本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号1、2、5、6、9、10、13、14、17、19、21、23、25、27、29および31のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むVH、ならびに／または（b）配列番号3、4、7、8、11、12、15、16、18、20、

10

20

30

40

50

40

50

本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片のCDRは、提供されるVH配列およびVL配列について、本明細書に記載されるCDRの定義(Kabat、Chothia、AbM、Contact、IMGT、およびAho)によっても提供される。したがって、セクション2および本セクション(セクション4.1)を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a)配列番号1に記載されるVH配列の対応するCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3のCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3、ならびに／または(a)配列番号3に記載されるVLの対応するCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3のCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3、を含み、この場合において当該CDRは、Kabat、Chothia、AbM、Contact、IMGT、またはAhoのナンバリングスキームにより決定される。セクション2および本セクション(セクション4.1)を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a)配列番号2に記載されるVH配列の対応するCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3のCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3、ならびに／または(a)配列番号4に記載されるVLの対応するCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3のCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3、を含み、この場合において当該CDRは、Kabat、Chothia、AbM、Contact、IMGT、またはAhoのナンバリングスキームにより決定される。セクション2および本セクション(セクション4.1)を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a)配列番号5に記載されるVH配列の対応するCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3のCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3、ならびに／または(a)配列番号7に記載されるVLの対応するCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3のCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3、を含み、この場合において当該CDRは、Kabat、Chothia、AbM、Contact、IMGT、またはAhoのナンバリングスキームにより決定される。セクション2および本セクション(セクション4.1)を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a)配列番号6に記載されるVH配列の対応するCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3のCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3、ならびに／または(a)配列番号8に記載されるVLの対応するCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3のCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3、を含み、この場合において当該CDRは、Kabat、Chothia、AbM、Contact、IMGT、またはAhoのナンバリングスキームにより決定される。セクション2および本セクション(セクション4.1)を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a)配列番号9に記載されるVH配列の対応するCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3のCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3、ならびに／または(a)配列番号11に記載されるVLの対応するCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3のCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3、を含み、この場合において当該CDRは、Kabat、Chothia、AbM、Contact、IMGT、またはAhoのナンバリングスキームにより決定される。セクション2および本セクション(セクション4.1)を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a)配列番号10に記載されるVH配列の対応するCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3のCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3、ならびに／または(a)配列番号12に記載されるVLの対応するCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3のCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3、を含み、この場合において当該CDRは、Kabat、Chothia、AbM、Contact、IMGT、またはAhoのナンバリングスキームにより決定される。セクション2および本セクション(セクション4.1)を含む、本明細書に

10

20

30

40

50

提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号13に記載されるVH配列の対応するCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3のCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3、ならびに／または（a）配列番号15に記載されるVLの対応するCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3のCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3、を含み、この場合において当該CDRは、Kabat、Chothia、AbM、Contact、IMGT、またはAhoのナンバリングスキームにより決定される。セクション2および本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号14に記載されるVH配列の対応するCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3のCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3、ならびに／または（a）配列番号16に記載されるVLの対応するCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3のCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3、を含み、この場合において当該CDRは、Kabat、Chothia、AbM、Contact、IMGT、またはAhoのナンバリングスキームにより決定される。セクション2および本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号23に記載されるVH配列の対応するCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3のCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3、ならびに／または（a）配列番号24に記載されるVLの対応するCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3のCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3、を含み、この場合において当該CDRは、Kabat、Chothia、AbM、Contact、IMGT、またはAhoのナンバリングスキームにより決定される。セクション2および本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号25に記載されるVH配列の対応するCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3のCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3、ならびに／または（a）配列番号26に記載されるVLの対応するCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3のCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3、を含み、この場合において当該CDRは、Kabat、Chothia、AbM、Contact、IMGT、またはAhoのナンバリングスキームにより決定される。セクション2および本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号27に記載されるVH配列の対応するCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3のCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3、ならびに／または（a）配列番号28に記載されるVLの対応するCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3のCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3、を含み、この場合において当該CDRは、Kabat、Chothia、AbM、Contact、IMGT、またはAhoのナンバリングスキームにより決定される。セクション2および本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号29に記載されるVH配列の対応するCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3のCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3、ならびに／または（a）配列番号30に記載されるVLの対応するCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3のCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3、を含み、この場合において当該CDRは、Kabat、Chothia、AbM、Contact、IMGT、またはAhoのナンバリングスキームにより決定される。セクション2および本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号31に記載されるVH配列の対応するCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3のCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3、ならびに／または（a）配列番号32に記載されるVLの対応するCD

10

20

30

40

50

R-L1、CDR-L2、およびCDR-L3のCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3、を含み、この場合において当該CDRは、Kabatt、Chothia、AbM、Contact、IMGT、またはAhoのナンバリングスキームにより決定される。

【0185】

上記および下記から明らかであるように、本明細書に提供される抗CD30L抗体は、定常領域をさらに含み得る。セクション2および本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、免疫グロブリン重鎖定常領域をさらに含む。セクション2および本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、免疫グロブリン軽鎖定常領域をさらに含む。セクション2および本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、免疫グロブリン重鎖定常領域および免疫グロブリン軽鎖定常領域をさらに含む。一つの実施形態では、重鎖定常領域は、IgG重鎖定常領域である。一つの実施形態では、軽鎖定常領域は、IgG軽鎖定常領域である。一つの実施形態では、軽鎖定常領域は、カッパ（κ）鎖定常領域である。一つの実施形態では、軽鎖定常領域は、ラムダ（λ）鎖定常領域である。一つの実施形態では、重鎖定常領域は、IgG1重鎖定常領域である。一つの実施形態では、重鎖定常領域は、IgG2重鎖定常領域である。一つの実施形態では、重鎖定常領域は、IgG3重鎖定常領域である。一つの実施形態では、重鎖定常領域は、IgG4重鎖定常領域である。一つの実施形態では、定常領域は、配列番号500～512のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列に対し、約80、85、90、95、97、98、99または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。一つの実施形態では、定常領域は、配列番号500～512のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列に対し、約80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。一つの実施形態では、定常領域は、配列番号500～512のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む。一つの実施形態では、定常領域は、配列番号500に記載されるアミノ酸配列を含む。一つの実施形態では、定常領域は、配列番号501に記載されるアミノ酸配列を含む。一つの実施形態では、定常領域は、配列番号502に記載されるアミノ酸配列を含む。一つの実施形態では、定常領域は、配列番号503に記載されるアミノ酸配列を含む。一つの実施形態では、定常領域は、配列番号504に記載されるアミノ酸配列を含む。一つの実施形態では、定常領域は、配列番号505に記載されるアミノ酸配列を含む。一つの実施形態では、定常領域は、配列番号506に記載されるアミノ酸配列を含む。一つの実施形態では、定常領域は、配列番号507に記載されるアミノ酸配列を含む。一つの実施形態では、定常領域は、配列番号508に記載されるアミノ酸配列を含む。一つの実施形態では、定常領域は、配列番号509に記載されるアミノ酸配列を含む。一つの実施形態では、定常領域は、配列番号510に記載されるアミノ酸配列を含む。一つの実施形態では、定常領域は、配列番号511に記載されるアミノ酸配列を含む。一つの実施形態では、定常領域は、配列番号512に記載されるアミノ酸配列を含む。

【0186】

本明細書に提供される抗体またはその抗原結合断片は、例えば、セクション5（実施例）に記載されるように、様々な機能的特性を有し得る。したがって、セクション2および本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、CD30LとCD30の間の結合相互作用を遮断する。セクション2および本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、CD30LとCD30の間の結合相互作用を阻害する。一つの実施形態では、遮断または阻害の評価に関し、CD30LとCD30の

間の相互作用は、E L I S A アッセイ、C D 3 0 L 発現細胞を用いた細胞結合アッセイ、K i n E x A アッセイ、または表面プラズモン共鳴 (S P R) アッセイにより決定される。一つの実施形態では、遮断または阻害の評価に関し、C D 3 0 L と C D 3 0 の間の相互作用は、E L I S A アッセイにおいて決定される。一つの実施形態では、遮断または阻害の評価に関し、C D 3 0 L と C D 3 0 の間の相互作用は、C D 3 0 L 発現細胞を用いた細胞結合アッセイにおいて決定される。一つの実施形態では、遮断または阻害の評価に関し、C D 3 0 L と C D 3 0 の間の相互作用は、K i n E x A アッセイにおいて決定される。一つの実施形態では、遮断または阻害の評価に関し、C D 3 0 L と C D 3 0 の間の相互作用は、S P R アッセイにおいて決定される。

【 0 1 8 7 】

実施例 8 に示されるように、本明細書に提供される抗 C D 3 0 L または抗原結合断片は、C D 3 0 L に対して高い結合特異性を有し、試験された 6 , 2 3 2 個の標的のうち、C D 3 0 L に特異的に結合する。したがって、セクション 2 および本セクション (セクション 4 . 1) を含む、本明細書に提供される抗 C D 3 0 L 抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、C D 3 0 L に特異的に結合する。一部の実施形態では、E L I S A 、S P R 、K i n E x A 、および / または C D 3 0 L 発現細胞を用いた細胞結合アッセイは、セクション 5 (実施例) (例えば、図 5 A 、5 F 、および 5 G) に記載され、実証される。

【 0 1 8 8 】

例えばセクション 5 (実施例) など、さらに本明細書に実証されるように、本明細書に提供される抗 C D 3 0 L 抗体は、細胞系アッセイにおいて、C D 3 0 L 介在性の C D 3 0 シグナル伝達を遮断または阻害し得る。そのような細胞アッセイとしては、サイトカイン放出 (例えば、I L - 8) の放出デュアル細胞アッセイが挙げられる。簡潔に述べると、サイトカイン放出の例として I L - 8 放出を使用した場合、C D 3 0 L 発現細胞 (例えばヒト C D 3 0 L を発現する B 1 6 細胞、またはカニクイザル C D 3 0 L を発現する H E K 2 9 3) と共培養したとき、K 2 9 9 C D 3 0 + 細胞は、共培養された C D 3 0 L 発現細胞とのライゲーシオンおよび刺激の際に、I L - 8 を放出する (図 5 J) 。C D 3 0 L - C D 3 0 相互作用の遮断は、I L - 8 の放出を比例的に減少させることができる。したがって、放出された I L - 8 の量は、共培養された細胞間の C D 3 0 L - C D 3 0 相互作用の抗体介在性遮断の有効性のリードアウトとして使用することができる。

【 0 1 8 9 】

したがって、セクション 2 および本セクション (セクション 4 . 1) を含む、本明細書に提供される抗 C D 3 0 L 抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、細胞系アッセイにおいてインターロイキン - 8 の分泌を阻害する。セクション 2 および本セクション (セクション 4 . 1) を含む、本明細書に提供される抗 C D 3 0 L 抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、細胞系アッセイにおいてインターロイキン - 6 の分泌を阻害する。セクション 2 および本セクション (セクション 4 . 1) を含む、本明細書に提供される抗 C D 3 0 L 抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、細胞系アッセイにおいてインターロイキン - 8 およびインターロイキン - 6 の両方の分泌を阻害する。セクション 2 および本セクション (セクション 4 . 1) を含む、本明細書に提供される抗 C D 3 0 L 抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、細胞系アッセイにおいてインターロイキン - 8 の分泌を遮断する。セクション 2 および本セクション (セクション 4 . 1) を含む、本明細書に提供される抗 C D 3 0 L 抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、細胞系アッセイにおいてインターロイキン - 6 の分泌を遮断する。セクション 2 および本セクション (セクション 4 . 1) を含む、本明細書に提供される抗 C D 3 0 L 抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、細胞系アッセイにおいてインターロイキン - 8 およびインターロイキン - 6 の両方の分泌を遮断する。セクション 2 および例えば本段落などの本セクション (セクション 4 . 1) を含む、本明細書に提供される抗

CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、細胞系アッセイは、CD30を発現する細胞とCD30Lを発現する細胞を用いたデュアル細胞アッセイである。

【0190】

本開示は、セクション5（実施例）において、抗CD30L抗体または抗原結合断片が、強い結合アフィニティでCD30Lに結合し、高い有効性でCD30Lを遮断したことを実証した。したがって、セクション2および例えば本段落などの本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、CD30Lに、60 pM以下、65 pM以下、70 pM以下、75 pM以下、80 pM以下、85 pM以下、90 pM以下、95 pM以下、100 pM以下、105 pM以下、110 pM以下、115 pM以下、120 pM以下、125 pM以下、130 pM以下、135 pM以下、140 pM以下、145 pM以下、150 pM以下、155 pM以下、160 pM以下、165 pM以下、170 pM以下、175 pM以下、180 pM以下、185 pM以下、190 pM以下、195 pM以下、200 pM以下、250 pM以下、300 pM以下、350 pM以下、400 pM以下、450 pM以下、500 pM以下、550 pM以下、600 pM以下、650 pM以下、700 pM以下、750 pM以下、800 pM以下、850 pM以下、900 pM以下、950 pM以下、または1000 pM以下の解離平衡定数（ K_D ）で結合する。セクション2および例えば本段落などの本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、CD30Lに、約60 pM、約65 pM、約70 pM、約75 pM、約80 pM、約85 pM、約90 pM、約95 pM、約100 pM、約105 pM、約110 pM、約115 pM、約120 pM、約125 pM、約130 pM、約135 pM、約140 pM、約145 pM、約150 pM、約155 pM、約160 pM、約165 pM、約170 pM、約175 pM、約180 pM、約185 pM、約190 pM、約195 pM、約200 pM、約250 pM、約300 pM、約350 pM、約400 pM、約450 pM、約500 pM、約550 pM、約600 pM、約650 pM、約700 pM、約750 pM、約800 pM、約850 pM、約900 pM、約950 pM、または約1000 pMの解離平衡定数（ K_D ）で結合する。セクション2および例えば本段落などの本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、90.5 pM以下の K_D でCD30Lに結合する。セクション2および例えば本段落などの本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、125 pM以下の K_D でCD30Lに結合する。セクション2および例えば本段落などの本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、65.4 pM以下の K_D でCD30Lに結合する。セクション2および例えば本段落などの本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、122 pM以下の K_D でCD30Lに結合する。セクション2および例えば本段落などの本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、51.3 pM以下の K_D でCD30Lに結合する。セクション2および例えば本段落などの本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、244 pM以下の K_D でCD30Lに結合する。セクション2および例えば本段落などの本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、約90.5 pMの K_D でCD30Lに結合する。セクション2および例えば本段落などの本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、約125 pMの K

10

20

30

40

50

DでCD30Lに結合する。セクション2および例えば本段落などの本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、約64.5 pMの K_D でCD30Lに結合する。セクション2および例えば本段落などの本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、約122 pMの K_D でCD30Lに結合する。セクション2および例えば本段落などの本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、約51.3 pMの K_D でCD30Lに結合する。セクション2および例えば本段落などの本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、約244 pMの K_D でCD30Lに結合する。セクション2および例えば本段落などの本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、約65～約125 pMの K_D でCD30Lに結合する。セクション2および例えば本段落などの本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、約50～約140 pM、約55～約135 pM、約60～約130 pM、約65～約125 pM、約70～約120 pM、約75～約115 pM、約80～約110 pM、約85～約105 pM、約90～約100 pM、または約95～約100 pMの K_D でCD30Lに結合する。セクション2および例えば本段落などの本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、約51～約244 pMの K_D でCD30Lに結合する。セクション2および例えば本段落などの本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、約50～約250 pM、約51～約244 pM、約55～約240 pM、約60～約235 pM、約65～約230 pM、約70～約225 pM、約75～約220 pM、約80～約215 pM、約80～約210 pM、約85～約205 pM、約90～約200 pM、約95～約195 pM、約100～約190 pM、約105～約185 pM、約110～約180 pM、約115～約175 pM、約120～約170 pM、約125～約165 pM、約130～約160 pM、約135～約155 pM、または約140～約150 pMの K_D でCD30Lに結合する。

【0191】

さらに、セクション2および例えば本段落などの本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、少なくとも 0.1×10^6 、少なくとも 0.2×10^6 、少なくとも 0.3×10^6 、少なくとも 0.4×10^6 、少なくとも 0.5×10^6 、少なくとも 0.6×10^6 、少なくとも 0.7×10^6 、少なくとも 0.8×10^6 、少なくとも 0.9×10^6 、少なくとも 1.0×10^6 、少なくとも 1.1×10^6 、少なくとも 1.2×10^6 、少なくとも 1.3×10^6 、少なくとも 1.4×10^6 、少なくとも 1.5×10^6 、少なくとも 1.55×10^6 、少なくとも 1.56×10^6 、少なくとも 1.57×10^6 、少なくとも 1.58×10^6 、少なくとも 1.59×10^6 、少なくとも 1.60×10^6 、少なくとも 1.61×10^6 、少なくとも 1.62×10^6 、少なくとも 1.63×10^6 、少なくとも 1.64×10^6 、少なくとも 1.65×10^6 、少なくとも 1.66×10^6 、少なくとも 1.67×10^6 、少なくとも 1.68×10^6 、少なくとも 1.69×10^6 、少なくとも 1.7×10^6 、少なくとも 1.8×10^6 、少なくとも 1.9×10^6 、少なくとも 2.0×10^6 、少なくとも 2.1×10^6 、少なくとも 2.2×10^6 、少なくとも 2.3×10^6 、少なくとも 2.4×10^6 、少なくとも 2.5×10^6 、少なくとも 2.6×10^6 、少なくとも 2.7×10^6 、少なくとも 2.8×10^6 、少なくとも 2.9×10^6 、少なくとも 3.0×10^6 、または少なくとも $3.1 \times$

$10^6 \text{ M}^{-1} \text{ S}^{-1}$ の結合速度定数 (K_{on}) でCD30Lに結合する。セクション2および例えば本段落などの本セクション (セクション4.1) を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、約 0.1×10^6 、約 0.2×10^6 、約 0.3×10^6 、約 0.4×10^6 、約 0.5×10^6 、約 0.6×10^6 、約 0.7×10^6 、約 0.8×10^6 、約 0.9×10^6 、約 1.0×10^6 、約 1.1×10^6 、約 1.2×10^6 、約 1.3×10^6 、約 1.4×10^6 、約 1.5×10^6 、約 1.55×10^6 、約 1.56×10^6 、約 1.57×10^6 、約 1.58×10^6 、約 1.59×10^6 、約 1.60×10^6 、約 1.61×10^6 、約 1.62×10^6 、約 1.63×10^6 、約 1.64×10^6 、約 1.65×10^6 、約 1.66×10^6 、約 1.67×10^6 、約 1.68×10^6 、約 1.69×10^6 、約 1.7×10^6 、約 1.8×10^6 、約 1.9×10^6 、約 2.0×10^6 、約 2.1×10^6 、約 2.2×10^6 、約 2.3×10^6 、約 2.4×10^6 、約 2.5×10^6 、約 2.6×10^6 、約 2.7×10^6 、約 2.8×10^6 、約 2.9×10^6 、約 3.0×10^6 、または約 3.1×10^6 の結合速度定数 (K_{on}) でCD30Lに結合する。セクション2および例えば本段落などの本セクション (セクション4.1) を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、約 $1.54 \times 10^6 \sim 1.55 \times 10^6$ 、約 $1.53 \times 10^6 \sim 1.56 \times 10^6$ 、約 $1.52 \times 10^6 \sim 1.57 \times 10^6$ 、約 $1.53 \times 10^6 \sim 1.58 \times 10^6$ 、約 $1.52 \times 10^6 \sim 1.59 \times 10^6$ 、約 $1.51 \times 10^6 \sim 1.60 \times 10^6$ 、または約 $1.5 \times 10^6 \sim 1.61 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ S}^{-1}$ の結合速度定数 (K_{on}) でCD30Lに結合する。セクション2および例えば本段落などの本セクション (セクション4.1) を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、約 $2.5 \times 10^6 \sim 3.8 \times 10^6$ 、約 $2.4 \times 10^6 \sim 3.9 \times 10^6$ 、約 $2.45 \times 10^6 \sim 3.89 \times 10^6$ 、約 $2.6 \times 10^6 \sim 3.7 \times 10^6$ 、約 $2.7 \times 10^6 \sim 3.6 \times 10^6$ 、約 $2.8 \times 10^6 \sim 3.5 \times 10^6$ 、約 $2.9 \times 10^6 \sim 3.4 \times 10^6$ 、約 $3.0 \times 10^6 \sim 3.3 \times 10^6$ 、または約 $3.1 \times 10^6 \sim 3.2 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ S}^{-1}$ の結合速度定数 (K_{on}) でCD30Lに結合する。

【0192】

さらに、セクション2および例えば本段落などの本セクション (セクション4.1) を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、 1.4×10^{-4} 以下、 1.41×10^{-4} 以下、 1.5×10^{-4} 以下、 1.6×10^{-4} 以下、 1.7×10^{-4} 以下、 1.8×10^{-4} 以下、 1.9×10^{-4} 以下、 2.0×10^{-4} 以下、 2.1×10^{-4} 以下、 2.2×10^{-4} 以下、 2.3×10^{-4} 以下、 2.4×10^{-4} 以下、 2.5×10^{-4} 以下、 2.6×10^{-4} 以下、 2.7×10^{-4} 以下、 2.8×10^{-4} 以下、 2.9×10^{-4} 以下、 3.0×10^{-4} 以下、 3.1×10^{-4} 以下、 3.2×10^{-4} 以下、 3.3×10^{-4} 以下、 3.4×10^{-4} 以下、 3.5×10^{-4} 以下、 3.6×10^{-4} 以下、 3.7×10^{-4} 以下、 3.78×10^{-4} 、または $3.8 \times 10^{-4} \text{ S}^{-1}$ 以下の解離速度定数 (K_{off}) でCD30Lに結合する。セクション2および例えば本段落などの本セクション (セクション4.1) を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一つの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、約 1.4×10^{-4} 、約 1.41×10^{-4} 、約 1.5×10^{-4} 、約 1.6×10^{-4} 、約 1.7×10^{-4} 、約 1.8×10^{-4} 、約 1.9×10^{-4} 、約 2.0×10^{-4} 、約 2.1×10^{-4} 、約 2.2×10^{-4} 、約 2.3×10^{-4} 、約 2.4×10^{-4} 、約 2.5×10^{-4} 、約 2.6×10^{-4} 、約 2.7×10^{-4} 、約 2.8×10^{-4} 、約 2.9×10^{-4} 、約 3.0×10^{-4} 、約 3.1×10^{-4} 、約 3.2×10^{-4} 、約 3.3×10^{-4} 、約 3.4×10^{-4} 、約 $3.5 \times 10^{-4} \text{ S}^{-1}$ 、約 3.6×10^{-4} 、約 3.7×10^{-4} 、約 3.78×10^{-4} 、または約 3.8×10^{-4} の解離速度定数 (K_{off}) でCD30Lに結合する。

【0193】

本開示は、本明細書に提供される抗CD30L抗体が、ヒトCD30L、カニクイザルCD30L、またはヒトとカニクイザルの両方のCD30Lに結合することを示す。セクション2および本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、ヒトCD30Lに結合する。セクション2および本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、カニクイザルCD30Lに結合する。セクション2および本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、ヒトおよびカニクイザルの両方のCD30Lに結合する。セクション2および本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、ヒトCD30Lに特異的に結合する。セクション2および本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、カニクイザルCD30Lに特異的に結合する。セクション2および本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、ヒトおよびカニクイザルの両方のCD30Lに特異的に結合する。

10

【0194】

一部の実施形態では、CD30Lに結合する抗体またはその抗原結合断片であって、当該抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号100～139のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、（b）配列番号140～179のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、（c）配列番号180～219のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖CDR3（CDR-H3）、（d）配列番号300～339のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、（e）配列番号340～379のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または（f）配列番号380～419のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3。

20

【0195】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号100～109のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、（b）配列番号140～149のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、（c）配列番号180～189のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖CDR3（CDR-H3）、（d）配列番号300～309のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、（e）配列番号340～349のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または（f）配列番号380～389のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。

30

【0196】

特定の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号100～104のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、（b）配列番号140～144のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、（c）配列番号180～184のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖CDR3（CDR-H3）、（d）配列番号300～304のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、（e）配列番号340～344のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または（f）配列番号380～384のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。

40

【0197】

特定の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号105～109のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、（b）配列番号145～149のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、（c）配列番号1

50

85～189のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖CDR3（CDR-H3）、（d）配列番号305～309のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、（e）配列番号345～349のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または（f）配列番号385～389のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。

【0198】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片が提供され、この場合において：（a）当該免疫グロブリン可変領域重鎖は、配列番号1および2のいずれか一つに対して少なくとも約90、95、97、98、99または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、および／または（b）当該免疫グロブリン可変領域軽鎖は、配列番号3および4のいずれか一つに対して少なくとも約90、95、97、98、99または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【0199】

特定の実施形態では、免疫グロブリン可変領域重鎖は、配列番号1および2のいずれか一つに対する約90%の配列同一性～配列番号1および2のいずれか一つに対する約100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、免疫グロブリン可変領域重鎖は、配列番号1および2のいずれか一つに対し少なくとも約90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、免疫グロブリン可変領域重鎖は、配列番号1および2のいずれか一つに対し最大で約100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、免疫グロブリン可変領域重鎖は、配列番号1および2のいずれか一つに対する約90%の配列同一性～配列番号1および2のいずれか一つに対する約95%の配列同一性、配列番号1および2のいずれか一つに対する約90%の配列同一性～配列番号1および2のいずれか一つに対する約97%の配列同一性、配列番号1および2のいずれか一つに対する約90%の配列同一性～配列番号1および2のいずれか一つに対する約98%の配列同一性、配列番号1および2のいずれか一つに対する約90%の配列同一性～配列番号1および2のいずれか一つに対する約99%の配列同一性、配列番号1および2のいずれか一つに対する約90%の配列同一性～配列番号1および2のいずれか一つに対する約100%の配列同一性、配列番号1および2のいずれか一つに対する約95%の配列同一性～配列番号1および2のいずれか一つに対する約97%の配列同一性、配列番号1および2のいずれか一つに対する約95%の配列同一性～配列番号1および2のいずれか一つに対する約98%の配列同一性、配列番号1および2のいずれか一つに対する約99%の配列同一性、配列番号1および2のいずれか一つに対する約90%の配列同一性～配列番号1および2のいずれか一つに対する約95%の配列同一性、配列番号1および2のいずれか一つに対する約95%の配列同一性～配列番号1および2のいずれか一つに対する約97%の配列同一性、配列番号1および2のいずれか一つに対する約97%の配列同一性～配列番号1および2のいずれか一つに対する約99%の配列同一性、配列番号1および2のいずれか一つに対する約97%の配列同一性～配列番号1および2のいずれか一つに対する約100%の配列同一性、配列番号1および2のいずれか一つに対する約98%の配列同一性～配列番号1および2のいずれか一つに対する約99%の配列同一性、配列番号1および2のいずれか一つに対する約98%の配列同一性～配列番号1および2のいずれか一つに対する約100%の配列同一性、または配列番号1および2のいずれか一つに対する約99%の配列同一性～配列番号1および2のいずれか一つに対する約100%の配列同一性、を有するアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、免疫グロブリン可変領域重鎖は、配列番号1および2のいずれか一つに対して約90%の配列同一性、配列番号1および2のいずれか一つに対して約95%の配列同一性、配列番号1および2のいずれか一つに対して約97%の配列同一性、配列番号1および2のいずれか一つに対して約98%の配列同一性、配列番号1および2のいずれか一つに対して約99%の配列同一性、または配列番号1および2のいずれか一つに対して約100%の配列同一性、を有するアミノ酸配列を含む。

10

20

30

40

50

【0200】

特定の実施形態では、免疫グロブリン可変領域軽鎖は、配列番号3および4のいずれか一つに対する約90%の配列同一性～配列番号3および4のいずれか一つに対する約100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、免疫グロブリン可変領域軽鎖は、配列番号3および4のいずれか一つに対し少なくとも約90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、免疫グロブリン可変領域軽鎖は、配列番号3および4のいずれか一つに対し最大で約100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、免疫グロブリン可変領域軽鎖は、配列番号3および4のいずれか一つに対する約90%の配列同一性～配列番号3および4のいずれか一つに対する約95%の配列同一性、配列番号3および4のいずれか一つに対する約90%の配列同一性～配列番号3および4のいずれか一つに対する約97%の配列同一性、配列番号3および4のいずれか一つに対する約90%の配列同一性～配列番号3および4のいずれか一つに対する約98%の配列同一性、配列番号3および4のいずれか一つに対する約90%の配列同一性～配列番号3および4のいずれか一つに対する約99%の配列同一性、配列番号3および4のいずれか一つに対する約90%の配列同一性～配列番号3および4のいずれか一つに対する約100%の配列同一性、配列番号3および4のいずれか一つに対する約95%の配列同一性～配列番号3および4のいずれか一つに対する約97%の配列同一性、配列番号3および4のいずれか一つに対する約95%の配列同一性～配列番号3および4のいずれか一つに対する約98%の配列同一性、配列番号3および4のいずれか一つに対する約95%の配列同一性～配列番号3および4のいずれか一つに対する約99%の配列同一性、配列番号3および4のいずれか一つに対する約100%の配列同一性、配列番号3および4のいずれか一つに対する約97%の配列同一性～配列番号3および4のいずれか一つに対する約98%の配列同一性、配列番号3および4のいずれか一つに対する約97%の配列同一性～配列番号3および4のいずれか一つに対する約99%の配列同一性、配列番号3および4のいずれか一つに対する約97%の配列同一性～配列番号3および4のいずれか一つに対する約100%の配列同一性、配列番号3および4のいずれか一つに対する約98%の配列同一性～配列番号3および4のいずれか一つに対する約99%の配列同一性、配列番号3および4のいずれか一つに対する約98%の配列同一性～配列番号3および4のいずれか一つに対する約100%の配列同一性、または配列番号3および4のいずれか一つに対する約99%の配列同一性～配列番号3および4のいずれか一つに対する約100%の配列同一性、を有するアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、免疫グロブリン可変領域軽鎖は、配列番号3および4のいずれか一つに対して約90%の配列同一性、配列番号3および4のいずれか一つに対して約95%の配列同一性、配列番号3および4のいずれか一つに対して約97%の配列同一性、配列番号3および4のいずれか一つに対して約98%の配列同一性、配列番号3および4のいずれか一つに対して約99%の配列同一性、または配列番号3および4のいずれか一つに対して約100%の配列同一性、を有するアミノ酸配列を含む。

【0201】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a) 配列番号110～119のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、(b) 配列番号150～159のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、(c) 配列番号190～199のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖CDR3(CDR-H3)、(d) 配列番号310～319のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、(e) 配列番号350～359のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または(f) 配列番号390～399のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。

【0202】

特定の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a) 配列番号110～114のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、(b) 配列番号150～

10

20

30

40

50

154のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、(c)配列番号190～194のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖CDR3(CDR-H3)、(d)配列番号310～314のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、(e)配列番号350～354のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または(f)配列番号390～394のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。

【0203】

特定の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a)配列番号115～119のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、(b)配列番号155～159のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、(c)配列番号195～199のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖CDR3(CDR-H3)、(d)配列番号315～319のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、(e)配列番号355～359のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または(f)配列番号395～399のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。

【0204】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片が提供され、この場合において：(a)当該免疫グロブリン可変領域重鎖は、配列番号5および6のいずれか一つに対して少なくとも約90、95、97、98、99または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、および／または(b)当該免疫グロブリン可変領域軽鎖は、配列番号7および8のいずれか一つに対して少なくとも約90、95、97、98、99または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【0205】

特定の実施形態では、免疫グロブリン可変領域重鎖は、配列番号5および6のいずれか一つに対する約90%の配列同一性～配列番号5および6のいずれか一つに対する約100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、免疫グロブリン可変領域重鎖は、配列番号5および6のいずれか一つに対し少なくとも約90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、免疫グロブリン可変領域重鎖は、配列番号5および6のいずれか一つに対し最大で約100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、免疫グロブリン可変領域重鎖は、配列番号5および6のいずれか一つに対する約90%の配列同一性～配列番号5および6のいずれか一つに対する約95%の配列同一性、配列番号5および6のいずれか一つに対する約90%の配列同一性～配列番号5および6のいずれか一つに対する約97%の配列同一性、配列番号5および6のいずれか一つに対する約90%の配列同一性～配列番号5および6のいずれか一つに対する約98%の配列同一性、配列番号5および6のいずれか一つに対する約90%の配列同一性～配列番号5および6のいずれか一つに対する約99%の配列同一性、配列番号5および6のいずれか一つに対する約90%の配列同一性～配列番号5および6のいずれか一つに対する約100%の配列同一性、配列番号5および6のいずれか一つに対する約95%の配列同一性～配列番号5および6のいずれか一つに対する約97%の配列同一性、配列番号5および6のいずれか一つに対する約95%の配列同一性～配列番号5および6のいずれか一つに対する約98%の配列同一性、配列番号5および6のいずれか一つに対する約95%の配列同一性～配列番号5および6のいずれか一つに対する約99%の配列同一性、配列番号5および6のいずれか一つに対する約95%の配列同一性～配列番号5および6のいずれか一つに対する約100%の配列同一性、配列番号5および6のいずれか一つに対する約97%の配列同一性～配列番号5および6のいずれか一つに対する約98%の配列同一性、配列番号5および6のいずれか一つに対する約97%の配列同一性～配列番号5および6のいずれか一つに対する約99%の配列同一性、配列番号5および6のいずれか一つに対する約97%の配列同一性～配列番号5および6のいずれか一つに対する約100%の配列同一性、配列番号5および6のいずれか一つに対する約98%の配列同一性～配列番号5および6のいずれか一つに対する約99%の配列同一性

10

20

30

40

50

、配列番号 5 および 6 のいずれか一つに対する約 98% の配列同一性～配列番号 5 および 6 のいずれか一つに対する約 100% の配列同一性、または配列番号 5 および 6 のいずれか一つに対する約 99% の配列同一性～配列番号 5 および 6 のいずれか一つに対する約 100% の配列同一性、を有するアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、免疫グロブリン可変領域重鎖は、配列番号 5 および 6 のいずれか一つに対して約 90% の配列同一性、配列番号 5 および 6 のいずれか一つに対して約 95% の配列同一性、配列番号 5 および 6 のいずれか一つに対して約 97% の配列同一性、配列番号 5 および 6 のいずれか一つに対して約 98% の配列同一性、配列番号 5 および 6 のいずれか一つに対して約 99% の配列同一性、または配列番号 5 および 6 のいずれか一つに対して約 100% の配列同一性、を有するアミノ酸配列を含む。

10

【0206】

特定の実施形態では、免疫グロブリン可変領域軽鎖は、配列番号 7 および 8 のいずれか一つに対する約 90% の配列同一性～配列番号 7 および 8 のいずれか一つに対する約 100% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、免疫グロブリン可変領域軽鎖は、配列番号 7 および 8 のいずれか一つに対し少なくとも約 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、免疫グロブリン可変領域軽鎖は、配列番号 7 および 8 のいずれか一つに対し最大で約 100% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、免疫グロブリン可変領域軽鎖は、配列番号 7 および 8 のいずれか一つに対する約 90% の配列同一性～配列番号 7 および 8 のいずれか一つに対する約 95% の配列同一性、配列番号 7 および 8 のいずれか一つに対する約 90% の配列同一性～配列番号 7 および 8 のいずれか一つに対する約 97% の配列同一性、配列番号 7 および 8 のいずれか一つに対する約 90% の配列同一性～配列番号 7 および 8 のいずれか一つに対する約 98% の配列同一性、配列番号 7 および 8 のいずれか一つに対する約 90% の配列同一性～配列番号 7 および 8 のいずれか一つに対する約 99% の配列同一性、配列番号 7 および 8 のいずれか一つに対する約 90% の配列同一性～配列番号 7 および 8 のいずれか一つに対する約 100% の配列同一性、配列番号 7 および 8 のいずれか一つに対する約 95% の配列同一性～配列番号 7 および 8 のいずれか一つに対する約 97% の配列同一性、配列番号 7 および 8 のいずれか一つに対する約 95% の配列同一性～配列番号 7 および 8 のいずれか一つに対する約 98% の配列同一性、配列番号 7 および 8 のいずれか一つに対する約 95% の配列同一性～配列番号 7 および 8 のいずれか一つに対する約 99% の配列同一性、配列番号 7 および 8 のいずれか一つに対する約 95% の配列同一性～配列番号 7 および 8 のいずれか一つに対する約 100% の配列同一性、配列番号 7 および 8 のいずれか一つに対する約 97% の配列同一性～配列番号 7 および 8 のいずれか一つに対する約 98% の配列同一性、配列番号 7 および 8 のいずれか一つに対する約 97% の配列同一性～配列番号 7 および 8 のいずれか一つに対する約 99% の配列同一性、配列番号 7 および 8 のいずれか一つに対する約 97% の配列同一性～配列番号 7 および 8 のいずれか一つに対する約 100% の配列同一性、配列番号 7 および 8 のいずれか一つに対する約 98% の配列同一性～配列番号 7 および 8 のいずれか一つに対する約 99% の配列同一性、配列番号 7 および 8 のいずれか一つに対する約 100% の配列同一性、または配列番号 7 および 8 のいずれか一つに対する約 99% の配列同一性～配列番号 7 および 8 のいずれか一つに対する約 100% の配列同一性、を有するアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、免疫グロブリン可変領域軽鎖は、配列番号 7 および 8 のいずれか一つに対して約 90% の配列同一性、配列番号 7 および 8 のいずれか一つに対して約 95% の配列同一性、配列番号 7 および 8 のいずれか一つに対して約 97% の配列同一性、配列番号 7 および 8 のいずれか一つに対して約 98% の配列同一性、配列番号 7 および 8 のいずれか一つに対して約 99% の配列同一性、または配列番号 7 および 8 のいずれか一つに対して約 100% の配列同一性、を有するアミノ酸配列を含む。

20

30

40

【0207】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：（a）配列番号 120～129

50

【 0 2 0 8 】

10

20

30

40

20

50

いずれか一つに対する約 99% の配列同一性、配列番号 11 および 12 のいずれか一つに対する約 98% の配列同一性～配列番号 11 および 12 のいずれか一つに対する約 100% の配列同一性、または配列番号 11 および 12 のいずれか一つに対する約 99% の配列同一性～配列番号 11 および 12 のいずれか一つに対する約 100% の配列同一性、を有するアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、免疫グロブリン可変領域軽鎖は、配列番号 11 および 12 のいずれか一つに対して約 90% の配列同一性、配列番号 11 および 12 のいずれか一つに対して約 95% の配列同一性、配列番号 11 および 12 のいずれか一つに対して約 97% の配列同一性、配列番号 11 および 12 のいずれか一つに対して約 98% の配列同一性、配列番号 11 および 12 のいずれか一つに対して約 99% の配列同一性、または配列番号 11 および 12 のいずれか一つに対して約 100% の配列同一性、を有するアミノ酸配列を含む。

10

【0213】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a) 配列番号 130～139 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-H1、(b) 配列番号 170～179 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-H2、(c) 配列番号 210～219 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖 CDR3 (CDR-H3)、(d) 配列番号 330～339 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-L1、(e) 配列番号 370～379 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-L2、ならびに／または (f) 配列番号 410～419 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-L3、を含む。

20

【0214】

特定の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a) 配列番号 130～134 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-H1、(b) 配列番号 170～174 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-H2、(c) 配列番号 210～214 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖 CDR3 (CDR-H3)、(d) 配列番号 330～334 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-L1、(e) 配列番号 370～374 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-L2、ならびに／または (f) 配列番号 410～414 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-L3、を含む。

【0215】

特定の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は：(a) 配列番号 135～139 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-H1、(b) 配列番号 175～179 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-H2、(c) 配列番号 215～219 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖 CDR3 (CDR-H3)、(d) 配列番号 335～339 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-L1、(e) 配列番号 375～379 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-L2、ならびに／または (f) 配列番号 415～419 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-L3、を含む。

30

【0216】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片が提供され、この場合において：(a) 当該免疫グロブリン可変領域重鎖は、配列番号 13 および 14 のいずれか一つに対して少なくとも約 90、95、97、98、99 または 100% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、および／または (b) 当該免疫グロブリン可変領域軽鎖は、配列番号 15 および 16 のいずれか一つに対して少なくとも約 90、95、97、98、99 または 100% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

40

【0217】

特定の実施形態では、免疫グロブリン可変領域重鎖は、配列番号 13 および 14 のいずれか一つに対する約 90% の配列同一性～配列番号 13 および 14 のいずれか一つに対する約 100% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、免疫グロブリン可変領域重鎖は、配列番号 13 および 14 のいずれか一つに対し少なくとも約 90

50

30

40

50

一つに対する約90%の配列同一性～配列番号15および16のいずれか一つに対する約100%の配列同一性、配列番号15および16のいずれか一つに対する約95%の配列同一性～配列番号15および16のいずれか一つに対する約97%の配列同一性、配列番号15および16のいずれか一つに対する約95%の配列同一性～配列番号15および16のいずれか一つに対する約98%の配列同一性、配列番号15および16のいずれか一つに対する約95%の配列同一性～配列番号15および16のいずれか一つに対する約99%の配列同一性、配列番号15および16のいずれか一つに対する約100%の配列同一性、配列番号15および16のいずれか一つに対する約97%の配列同一性～配列番号15および16のいずれか一つに対する約98%の配列同一性、配列番号15および16のいずれか一つに対する約97%の配列同一性～配列番号15および16のいずれか一つに対する約100%の配列同一性、配列番号15および16のいずれか一つに対する約98%の配列同一性～配列番号15および16のいずれか一つに対する約99%の配列同一性、配列番号15および16のいずれか一つに対する約98%の配列同一性～配列番号15および16のいずれか一つに対する約100%の配列同一性、または配列番号15および16のいずれか一つに対する約99%の配列同一性～配列番号15および16のいずれか一つに対する約100%の配列同一性、を有するアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、免疫グロブリン可変領域軽鎖は、配列番号15および16のいずれか一つに対して約90%の配列同一性、配列番号15および16のいずれか一つに対して約95%の配列同一性、配列番号15および16のいずれか一つに対して約97%の配列同一性、配列番号15および16のいずれか一つに対して約98%の配列同一性、配列番号15および16のいずれか一つに対して約99%の配列同一性、または配列番号15および16のいずれか一つに対して約100%の配列同一性、を有するアミノ酸配列を含む。

【0219】

セクション2および本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、組み換え抗体またはその抗原結合断片である。

【0220】

セクション2および本セクション（セクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片の特定の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、単離された抗体またはその抗原結合断片である。

【0221】

一つの追加的な態様では、セクション2および本セクション（例えば前述の段落などのセクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片により認識されるヒトCD30Lのエピトープに結合する抗体またはその抗原結合断片が本明細書において提供される。

【0222】

別の態様では、セクション2および本セクション（例えば前述の段落などのセクション4.1）を含む、本明細書に提供される抗CD30L抗体または抗原結合断片と、ヒトCD30Lへの結合に関して競合する抗体またはその抗原結合断片が本明細書において提供される。

【0223】

4.2 生殖細胞系列復帰

一部の例では、生殖細胞系列復帰（例えば、生殖細胞系列配列への抗体配列の復帰突然変異）は、抗CD30L抗体の安全性、薬理学的特性、および／または薬物動態特性の改善に有用である。例えば、特定の例では、生殖細胞系列復帰突然変異は、抗CD30L抗体の免疫原性を低下させながら、高いアフィニティと特異性でCD30Lに結合する能力は維持させる。

【0224】

一般的に、生殖細胞系列の抗体遺伝子または生殖細胞系列の抗体遺伝子セグメントとは、生物のゲノム中に存在する免疫グロブリンをコードする配列を指しており、当該ゲノムは、体細胞超変異などの突然変異プロセスを受けず、または受けていない（例えば、遺伝子再構成につながる突然変異プロセス、および特定の免疫グロブリンを発現する突然変異を経験していない）。したがって、一部の例では、重鎖生殖細胞系列の遺伝子とは、V遺伝子（可変）、D遺伝子（多様性）、およびJ遺伝子（結合）、ならびに一部の例ではC遺伝子（定常）を含む免疫グロブリン重鎖をコードする生殖細胞系列抗体遺伝子または遺伝子断片を指している。同様に一部の例では、軽鎖生殖細胞系列の遺伝子とは、V遺伝子（可変）、J遺伝子（結合）、および一部の例ではC遺伝子（定常）を含む免疫グロブリン軽鎖をコードする生殖細胞系列抗体遺伝子または遺伝子断片を指している。一部の例では、生殖細胞系列抗体遺伝子または生殖細胞系列抗体遺伝子断片によってコードされるアミノ酸配列も、生殖細胞系列配列と呼称される。特定の例では、生殖細胞系列アミノ酸配列へのアミノ酸配列の復帰突然変異とは、（例えば、生殖細胞系列抗体配列中の）生殖細胞系列アミノ酸のアミノ酸への（例えば、成熟抗体アミノ酸配列中の）アミノ酸突然変異を指し、またはこれと同一である。特定の例では、生殖細胞系列の抗体遺伝子または生殖細胞系列の抗体遺伝子断片、およびそれらに対応する生殖細胞系列配列の特定は、専門データベース（例えば、IMGT、UNSWIG、NCBI、またはVBASE2）から取得することができ、またはクエリすることができる。

10

【0225】

したがって、一部の実施形態では、抗CD30Lは、生殖細胞系列のアミノ酸配列へのアミノ酸配列復帰突然変異を一つ以上含む。特定の実施形態では、組み換え抗体またはその抗原結合断片は、約1個の生殖細胞系列配列への復帰突然変異～約20個の生殖細胞系列配列への復帰突然変異を含む、重鎖可変領域および／または軽鎖可変領域を含む。特定の実施形態では、組み換え抗体またはその抗原結合断片は、少なくとも約1個の生殖細胞系列配列への復帰突然変異を含む、重鎖可変領域および／または軽鎖可変領域を含む。特定の実施形態では、組み換え抗体またはその抗原結合断片は、最大で約20個の生殖細胞系列配列への復帰突然変異を含む、重鎖可変領域および／または軽鎖可変領域を含む。特定の実施形態では、組み換え抗体またはその抗原結合断片は、約1個の生殖細胞系列への復帰突然変異～約2個の生殖細胞系列への復帰突然変異、約1個の生殖細胞系列への復帰突然変異～約3個の生殖細胞系列への復帰突然変異、約1個の生殖細胞系列への復帰突然変異～約4個の生殖細胞系列への復帰突然変異、約1個の生殖細胞系列への復帰突然変異～約5個の生殖細胞系列への復帰突然変異、約1個の生殖細胞系列への復帰突然変異～約10個の生殖細胞系列への復帰突然変異、約1個の生殖細胞系列への復帰突然変異～約15個の生殖細胞系列への復帰突然変異、約1個の生殖細胞系列への復帰突然変異～約20個の生殖細胞系列への復帰突然変異、約2個の生殖細胞系列への復帰突然変異～約3個の生殖細胞系列への復帰突然変異、約2個の生殖細胞系列への復帰突然変異～約4個の生殖細胞系列への復帰突然変異、約2個の生殖細胞系列への復帰突然変異～約5個の生殖細胞系列への復帰突然変異、約2個の生殖細胞系列への復帰突然変異～約10個の生殖細胞系列への復帰突然変異、約2個の生殖細胞系列への復帰突然変異～約15個の生殖細胞系列への復帰突然変異、約2個の生殖細胞系列への復帰突然変異～約20個の生殖細胞系列への復帰突然変異、約3個の生殖細胞系列への復帰突然変異～約4個の生殖細胞系列への復帰突然変異、約3個の生殖細胞系列への復帰突然変異～約5個の生殖細胞系列への復帰突然変異、約3個の生殖細胞系列への復帰突然変異～約10個の生殖細胞系列への復帰突然変異、約3個の生殖細胞系列への復帰突然変異～約15個の生殖細胞系列への復帰突然変異、約3個の生殖細胞系列への復帰突然変異～約20個の生殖細胞系列への復帰突然変異、約4個の生殖細胞系列への復帰突然変異～約5個の生殖細胞系列への復帰突然変異、約4個の生殖細胞系列への復帰突然変異～約10個の生殖細胞系列への復帰突然変異、約4個の生殖細胞系列への復帰突然変異～約15個の生殖細胞系列への復帰突然変異、約4個の生殖細胞系列への復帰突然変異～約20個の生殖細胞系列への復帰突然変異、約5個の

20

30

40

50

生殖細胞系列への復帰突然変異～約 10 個の生殖細胞系列への復帰突然変異、約 5 個の生殖細胞系列への復帰突然変異～約 15 個の生殖細胞系列への復帰突然変異、約 5 個の生殖細胞系列への復帰突然変異～約 20 個の生殖細胞系列への復帰突然変異、約 10 個の生殖細胞系列への復帰突然変異～約 15 個の生殖細胞系列への復帰突然変異、約 10 個の生殖細胞系列への復帰突然変異～約 20 個の生殖細胞系列への復帰突然変異、または約 15 個の生殖細胞系列への復帰突然変異～約 20 個の生殖細胞系列への復帰突然変異、を含む重鎖可変領域および／または軽鎖可変領域を含む。特定の実施形態では、組み換え抗体またはその抗原結合断片は、約 1 個の生殖細胞系列への復帰突然変異、約 2 個の生殖細胞系列への復帰突然変異、約 3 個の生殖細胞系列への復帰突然変異、約 4 個の生殖細胞系列への復帰突然変異、約 5 個の生殖細胞系列への復帰突然変異、約 10 個の生殖細胞系列への復帰突然変異、約 15 個の生殖細胞系列への復帰突然変異、または約 20 個の生殖細胞系列への復帰突然変異、を含む重鎖可変領域および／または軽鎖可変領域を含む。

10

【0226】

一部の実施形態では、配列番号 1 および 3 に記載される免疫グロブリン可変領域重鎖および免疫グロブリン可変領域軽鎖を含む組み換え抗体またはその抗原結合断片は、一個以上の生殖細胞系列アミノ酸配列へのアミノ酸配列復帰突然変異を含み、それによって、生殖細胞系列に戻った、または復帰した抗 CD30L 抗体が得られる。特定の実施形態では、生殖細胞系列に戻った、または復帰した抗 CD30L 抗体は、配列番号 2 および 4 に記載されるアミノ酸配列、または配列番号 2 および 4 に記載されるアミノ酸配列に対し、少なくとも 90、95、95、96、97、98、または 99 パーセント同一であるアミノ酸配列を含む。

20

【0227】

一部の実施形態では、配列番号 5 および 7 に記載される免疫グロブリン可変領域重鎖および免疫グロブリン可変領域軽鎖を含む組み換え抗体またはその抗原結合断片は、一個以上の生殖細胞系列アミノ酸配列へのアミノ酸配列復帰突然変異を含み、それによって、生殖細胞系列に戻った、または復帰した抗 CD30L 抗体が得られる。特定の実施形態では、生殖細胞系列に戻った、または復帰した抗 CD30L 抗体は、配列番号 6 および 8 に記載されるアミノ酸配列、または配列番号 6 および 8 に記載されるアミノ酸配列に対し、少なくとも 90、95、95、96、97、98、または 99 パーセント同一であるアミノ酸配列を含む。

30

【0228】

一部の実施形態では、配列番号 9 および 11 に記載される免疫グロブリン可変領域重鎖および免疫グロブリン可変領域軽鎖を含む組み換え抗体またはその抗原結合断片は、一個以上の生殖細胞系列アミノ酸配列へのアミノ酸配列復帰突然変異を含み、それによって、生殖細胞系列に戻った、または復帰した抗 CD30L 抗体が得られる。特定の実施形態では、生殖細胞系列に戻った、または復帰した抗 CD30L 抗体は、配列番号 10 および 12 に記載されるアミノ酸配列、または配列番号 10 および 12 に記載されるアミノ酸配列に対し、少なくとも 90、95、95、96、97、98、または 99 パーセント同一であるアミノ酸配列を含む。

【0229】

一部の実施形態では、配列番号 13 および 15 に記載される免疫グロブリン可変領域重鎖および免疫グロブリン可変領域軽鎖を含む組み換え抗体またはその抗原結合断片は、一個以上の生殖細胞系列アミノ酸配列へのアミノ酸配列復帰突然変異を含み、それによって、生殖細胞系列に戻った、または復帰した抗 CD30L 抗体が得られる。特定の実施形態では、生殖細胞系列に戻った、または復帰した抗 CD30L 抗体は、配列番号 14 および 16 に記載されるアミノ酸配列、または配列番号 14 および 16 に記載されるアミノ酸配列に対し、少なくとも 90、95、95、96、97、98、または 99 パーセント同一であるアミノ酸配列を含む。

40

【0230】

4.3 シス테인エンジニアリング

50

一部の例では、曝露された（例えば、溶媒曝露された）チオール部分（例えば、システインアミノ酸残基のチオール部分）は、タンパク質凝集の一因となる。例えば、チオール酸化の結果として、一つ以上のタンパク質間ジスルフィド結合が形成され得る。特定の例では、溶媒曝露されたシステイン残基を変異させる（例えば、一つ以上の溶媒曝露されたシステイン残基を変異させる）ことによって、タンパク質凝集の減少という利点が得られ、それによりタンパク質の可溶性が増す。

【0231】

概して可溶性とは、水溶液内に分散された状態を維持するタンパク質の能力（例えば、溶液中の単量体タンパク質種の量）を指す。特定の例では、水性製剤におけるタンパク質の可溶性は、アミノ酸残基の適切な分布に依存する。したがって、可溶性は、特定の例では、正しく折り畳まれたタンパク質の産生と相関し、または状態を維持したタンパク質の産生と相関する。特定の機能（例えば、抗原に結合する抗体）。タンパク質（例えば、抗体）の可溶性の増加または減少を検出する方法は、当分野で公知である（例えば、通常のHPLC法、動的光散乱法などを使用する）。

【0232】

したがって、一部の実施形態では、抗CD30L抗体の一つ以上のシステインアミノ酸残基が、非システインアミノ酸残基（例えば、セリン）に変異される。特定の実施形態では、組み換え抗体またはその抗原結合断片は、1個の非システイン残基に変異されたシステイン残基～5個の非システイン残基に変異されたシステイン残基、を含む重鎖可変領域および／または軽鎖可変領域を含む。特定の実施形態では、組み換え抗体またはその抗原結合断片は、非システイン残基に変異されたシステイン残基を少なくとも1個含む重鎖可変領域および／または軽鎖可変領域を含む。特定の実施形態では、組み換え抗体またはその抗原結合断片は、非システイン残基に変異されたシステイン残基を最大で5個含む重鎖可変領域および／または軽鎖可変領域を含む。特定の実施形態では組み換え抗体またはその抗原結合断片は、1個の非システイン残基に変異されたシステイン残基～2個の非システイン残基に変異されたシステイン残基、1個の非システイン残基に変異されたシステイン残基～3個の非システイン残基に変異されたシステイン残基、1個の非システイン残基に変異されたシステイン残基～4個の非システイン残基に変異されたシステイン残基、1個の非システイン残基に変異されたシステイン残基～5個の非システイン残基に変異されたシステイン残基、2個の非システイン残基に変異されたシステイン残基～3個の非システイン残基に変異されたシステイン残基、2個の非システイン残基に変異されたシステイン残基～4個の非システイン残基に変異されたシステイン残基、2個の非システイン残基に変異されたシステイン残基～5個の非システイン残基に変異されたシステイン残基、3個の非システイン残基に変異されたシステイン残基～4個の非システイン残基に変異されたシステイン残基、3個の非システイン残基に変異されたシステイン残基～5個の非システイン残基に変異されたシステイン残基、または4個の非システイン残基に変異されたシステイン残基～5個の非システイン残基に変異されたシステイン残基、を含む、重鎖可変領域および／または軽鎖可変領域を含む。特定の実施形態では、組み換え抗体またはその抗原結合断片は、1個の非システイン残基に変異されたシステイン残基、2個の非システイン残基に変異されたシステイン残基、3個の非システイン残基に変異されたシステイン残基、4個の非システイン残基に変異されたシステイン残基、または5個の非システイン残基に変異されたシステイン残基、を含む重鎖可変領域および／または軽鎖可変領域を含む。一部の実施形態では、配列番号1～16に記載される抗CD30L抗体の一つ以上のシステインアミノ酸残基が、非システインアミノ酸残基に変異される。

【0233】

4.4 Fc定常領域

概して抗体（例えば抗CD30L抗体）のフラグメント結晶化可能（Fc）の領域またはドメインは、免疫細胞（例えば、自然免疫細胞）上のFc受容体との相互作用を介して、または補体系認識分子である補体タンパク質C1qとの相互作用を介して、下流エフェクター機能を介在する。さらにFc受容体との相互作用によって、抗体依存性細胞介在性

10

20

30

40

50

細胞傷害（A D C C）および抗体依存性細胞貪食（A D C P）を含む様々な免疫エフェクター機構を介した標的細胞の殺傷が可能となり、抗体介在性の補体活性化は、補体依存性の細胞傷害（C D C）を誘導し得る。それに加えて、F c 受容体の相互作用と補体活性化の両方が、免疫調節性の機能を幅広く発揮することができる。

【0234】

したがって、特定の例では、抗C D 3 0 L抗体のF c 介在型機能（例えば、A D C C、A D C P、C D Cなど）を低下させる、阻害する、除去する、および／または停止させるF c 領域内の変異は有益であり、C D 3 0 Lに抗C D 3 0 L抗体が結合することから生じる免疫活性化を低下させる。一部の実施形態では、一つ以上のアミノ酸改変が、抗C D 3 0 L抗体のF c 領域内に導入されてもよく、それによって、F c 領域のバリエーションが生成される。F c 領域は、免疫グロブリン重鎖のC末端領域を含んでもよく、当該領域は、ヒンジ領域、C H 2 ドメイン、C H 3 ドメイン、またはそれらの任意の組み合わせを含む。本明細書で使用される場合、F c 領域は、天然配列のF c 領域、およびバリエーションのF c 領域を含む。F c 領域のバリエーションは、一つ以上のアミノ酸の位置でアミノ酸改変（例えば置換、付加または欠失）を含む、ヒトF c 領域配列（例えばヒトI g G 1、I g G 2、I g G 3またはI g G 4のF c 領域）を含んでもよい。

【0235】

一部の実施形態では、本開示の抗C D 3 0 L抗体は、すべてではないが一部のエフェクター機能を保有するバリエーションである。そのため、本開示の抗体は、抗体のインビボ半減期が重要であるが、特定のエフェクター機能（例えば、補体およびA D C C）が不要、または有害である用途の有望な候補物質となる。インビトロおよび／またはインビボの細胞傷害アッセイを実施して、C D C 活性および／またはA D C C 活性の低下／喪失を確認することができる。例えば、F c 受容体（F c R）結合アッセイを実施して、抗体がF c γ R結合を欠いており（したがってA D C C 活性を欠いている可能性が高い）、しかしF c R n 結合能力は保持していることを確認することができる。一部の実施形態では、抗体は、E L I S A系のアッセイ、フローサイトメトリー、S P R、またはタンパク質-タンパク質の相互作用およびアフィニティを調査することが知られている他の方法によって、F c γ 受容体と補体C 1 qへの結合について試験される。一部の実施形態では、抗体は、例えば、活性化マーカーの発現、サイトカイン／ケモカイン分泌、増殖、または細胞殺傷を誘導する能力を評価することによって（例えば、標識された標的細胞を使用して）、適切な細胞株または初代ヒト免疫細胞をインビトロで活性化するエフェクター機能の低下について試験されてもよい。

【0236】

一部の実施形態では、本開示の抗C D 3 0 L抗体は、ヒトI g Gと比較して、エフェクター機能が低下している。概してエフェクター機能とは、抗体F c 領域と、F c 受容体またはリガンドとの相互作用から生じる生物学的現象を指す。特定の例において、非限定的なエフェクター機能としては、C 1 q結合、補体依存性細胞傷害（C D C）、F c 受容体結合、抗体依存性細胞介在性細胞傷害（A D C C）、抗体依存性細胞貪食作用（A D C P）、サイトカイン分泌、抗原提示細胞による免疫複合体介在性抗原取り込み、細胞表面受容体（例えば、B細胞受容体）のダウンレギュレーション、およびB細胞活性化が挙げられる。一部の実施形態では、抗体依存性細胞介在性細胞傷害（A D C C）とは、細胞介在性の反応であり、当該反応において、F c 受容体を発現する非特異的な細胞障害性細胞（例えば、ナチュラルキラー細胞、好中球、マクロファージ）が標的細胞上の結合抗体を認識し、続いて、標的細胞を溶解させる。一部の実施形態では、補体依存性細胞傷害（C D C）とは、補体の存在下での標的細胞の溶解を指し、補体作用経路は、標的と結合した抗体にC 1 qが結合することによって開始される。

【0237】

一部のF c 領域は、エフェクター機能を自然に欠落しており、一部のF c 領域は、エフェクター機能を低下させる変異を含む場合がある。例えば、I g G 4はA D C C 活性とC D C 活性が低く、I g G 2はA D C C 活性が低い。

【0238】

一部の実施形態では、抗CD30L抗体は、非バリエーションFc領域を含む抗体、例えば、ADCCを低下させる置換以外は同じ配列同一性を有する抗体と比較して、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、またはそれ以上にADCCが低下していることを特徴とするFc領域を含む。本開示は、非バリエーションFc領域を含む抗体、すなわちCDCを低下させる置換以外は同じ配列同一性を有する抗体と比較して、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、またはそれ以上に低下したCDCを呈することを特徴とするFc領域を含む抗体を提供する。特定の実施形態では、本開示の抗体は、ヒトIgG1と比較して、エフェクター機能が低下している。

10

【0239】

ADCCおよび／またはCDCを低下させ得るIgG1中のFc変異の非限定的な例としては、以下の位置の一つ以上での置換が挙げられる：IgG1中、231、232、234、235、236、237、238、239、264、265、267、269、270、297、299、318、320、322、325、327、328、329、330、および331。定常領域のナンバリングシステムは、Kabataにより記載されるEUIンデックスのシステムである。特定の実施形態では、本開示の抗体は、ヒトIgG1と比較して、エフェクター機能が低下している。

【0240】

特定の実施形態では、組み換え抗CD30L抗体は、EUNanバリングシステムに従い、N297A置換を含むIgG1 Fc領域を含む。特定の実施形態では、組み換え抗CD30L抗体は、EUNanバリングシステムに従い、N297Q置換を含むIgG1 Fc領域を含む。特定の実施形態では、組み換え抗CD30L抗体は、EUNanバリングシステムに従い、N297D置換を含むIgG1 Fc領域を含む。特定の実施形態では、組み換え抗CD30L抗体は、EUNanバリングシステムに従い、D265A置換を含むIgG1 Fc領域を含む。特定の実施形態では、組み換え抗CD30L抗体は、EUNanバリングシステムに従い、S228P置換を含むIgG1 Fc領域を含む。特定の実施形態では、組み換え抗CD30L抗体は、EUNanバリングシステムに従い、L235A置換を含むIgG1 Fc領域を含む。特定の実施形態では、組み換え抗CD30L抗体は、EUNanバリングシステムに従い、L237A置換を含むIgG1 Fc領域を含む。特定の実施形態では、組み換え抗CD30L抗体は、EUNanバリングシステムに従い、L234A置換を含むIgG1 Fc領域を含む。特定の実施形態では、組み換え抗CD30L抗体は、EUNanバリングシステムに従い、E233P置換を含むIgG1 Fc領域を含む。特定の実施形態では、組み換え抗CD30L抗体は、EUNanバリングシステムに従い、L234V置換を含むIgG1 Fc領域を含む。特定の実施形態では、組み換え抗CD30L抗体は、EUNanバリングシステムに従い、C236欠失を含むIgG1 Fc領域を含む。特定の実施形態では、組み換え抗CD30L抗体は、EUNanバリングシステムに従い、P238A置換を含むIgG1 Fc領域を含む。特定の実施形態では、組み換え抗CD30L抗体は、EUNanバリングシステムに従い、A327Q置換を含むIgG1 Fc領域を含む。特定の実施形態では、組み換え抗CD30L抗体は、EUNanバリングシステムに従い、P329A置換を含むIgG1 Fc領域を含む。特定の実施形態では、組み換え抗CD30L抗体は、EUNanバリングシステムに従い、P329G置換を含むIgG1 Fc領域を含む。特定の実施形態では、組み換え抗CD30L抗体は、EUNanバリングシステムに従い、L235E置換を含むIgG1 Fc領域を含む。特定の実施形態では、組み換え抗CD30L抗体は、EUNanバリングシステムに従い、P331S置換を含むIgG1 Fc領域を含む。特定の実施形態では、組み換え抗CD30L抗体は、EUNanバリングシステムに従い、L234F置換を含むIgG1 Fc領域を含む。特定の実施形態では、組み換え抗CD30L抗体は、EUNanバリングシステムに従い、235G置換を含むIgG1 Fc領域を含む。特定の実施形態では、組み換え抗CD30L抗体は、EUNanバリングシステムに従い、235Q

20

30

40

50

50

50

50

ンバリリングシステムに従い、４４０Ｖ置換を含むＩｇＧ１Fc領域を含む。

【０２４１】

特定の実施形態では、組換え抗ＣＤ３０Ｌ抗体は、表１に開示される代表的な配列から選択されるFc領域を含む。

【０２４２】

【表２】

表１ エフェクター機能を停止させる変異

変異	効果
E233P	FcγRI、II、IIIへの結合の低下
IgG4において、S228P、L235EのSPLE	FcγRIへの結合の低下
L235E	FcγRへの結合の低下
L234A, L235A	FcγRI、II、IIIへの結合の低下
L234A, L235A, G237A	FcγRI、II、III、C1qへの結合の低下
L234A, L235A, P329G	FcγRI、II、III、C1qへの結合の低下
L234F, L235E, P331S	FcγRI、II、III、C1qへの結合の低下
L234A, L235E, G237A	FcγRI、II、III、C1qへの結合の低下
L234A, L235E, G237A, P331S	FcγRI、II、III、C1qへの結合の低下
L234A, L235A, G237A, P238S, H268A, A330S, P331S (IgG1σ)	FcγRI、IIa、IIb、IIIaへの結合の低下
L234A, L235A, P329A	FcγRI、II、III、C1qへの結合の低下
G236R, L328R	FcγRI、II、IIIへの結合の低下
G237A	FcγRIIへの結合の低下
F241A	C1qへの結合の低下
V264A	C1qへの結合の低下
D265A	FcγRI、II、IIIへの結合の低下
D265A, N297A	FcγRI、II、III、C1qへの結合の低下
D265A, N297G	FcγRI、II、III、C1qへの結合の低下
D270A	C1qへの結合の低下
N297A, G, D, Q	N結合型グリコシル化の消失 FcγRI、II、III、C1qへの結合の低下
P329A, G, R	C1qへの結合の低下
A330L	C1qへの結合の低下
P331A, S	C1q結合の低下
IgG2	FcγRへの結合の低下
IgG4	FcγRへの結合の低下、 補体系を活性化しない
S228P	IgG4 Fabアーム交換を防げる
S228P, F234A, L235A (IgG4)	FcγRI、IIa、IIIaへの結合の低下
IgG2-IgG4クロス-サブクラス (IgG2/G4)	FcγRI、II、III、C1qへの結合の低下
IgG2-IgG3クロス-サブクラス	FcγRへの結合の低下、 C1qへの結合の低下
H268Q, V309L, A330S, P331S (IgG2m4)	FcγRI、II、III、C1qへの結合の低下
V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S, P331S (IgG2σ)	FcγRI、IIa、IIb、IIIa、C1qへの結合 の低下
高マンノースグリコシル化	C1qへの結合の低下

【０２４３】

特定の実施形態では、組み換え抗ＣＤ３０Ｌ抗体は、ＥＵナンバリリングシステムに従い、Ｅ２３３Ｐを含むＩｇＧ１Fc領域を含む。一部の実施形態では、組み換え抗ＣＤ３０Ｌ抗体は、Ｓ２２８ＰおよびＬ２３５Ｅを含むＩｇＧ４Fc領域を含む。特定の実施

50

235Aを含むIgG4Fc領域を含む。特定の実施形態では、組換え抗CD30L抗体は、IgG2-IgG4クロスサブクラス(IgG2/G4)Fc領域を含む。特定の実施形態では、組換え抗CD30L抗体は、IgG2-IgG3クロスサブクラスFc領域を含む。特定の実施形態では、組み換え抗CD30L抗体は、EUナンバリングシステムに従い、H268Q、V309L、A330S、およびP331Sを含むIgG2Fc領域を含む。特定の実施形態では、組み換え抗CD30L抗体は、EUナンバリングシステムに従い、V234A、G237A、P238S、H268A、V309L、A330S、およびP331Sを含むIgG2Fc領域を含む。特定の実施形態では、組換え抗CD30L抗体は、高マンノースグリコシル化を含むFc領域を含む。

【0244】

特定の実施形態では、組み換え抗CD30L抗体は、EUナンバリングシステムに従い、S228P置換を含むIgG4Fc領域を含む。特定の実施形態では、組み換え抗CD30L抗体は、EUナンバリングシステムに従い、A330S置換を含むIgG4Fc領域を含む。特定の実施形態では、組み換え抗CD30L抗体は、EUナンバリングシステムに従い、P331S置換を含むIgG4Fc領域を含む。

【0245】

特定の実施形態では、組み換え抗CD30L抗体は、EUナンバリングシステムに従い、A330S置換を含むIgG2Fc領域を含む。特定の実施形態では、組み換え抗CD30L抗体は、EUナンバリングシステムに従い、P331S置換を含むIgG2Fc領域を含む。特定の実施形態では、組み換え抗CD30L抗体は、EUナンバリングシステムに従い、234A置換を含むIgG2Fc領域を含む。特定の実施形態では、組み換え抗CD30L抗体は、EUナンバリングシステムに従い、237A置換を含むIgG2Fc領域を含む。

【0246】

一部の実施形態では、抗CD30L抗体のADCC活性の評価は、免疫エフェクター細胞と組み合わせて抗体を標的細胞に添加することを含む。免疫エフェクター細胞は抗原抗体複合体によって活性化され、標的細胞の細胞溶解をもたらす得る。細胞溶解は、溶解した細胞からの標識(例えば、放射性基質、蛍光染料または天然細胞内タンパク質)の放出によって検出され得る。そのようなアッセイに有用なエフェクター細胞としては、末梢血単核細胞(PBMC)およびナチュラルキラー(NK)細胞が挙げられる。インビトロADCCアッセイの具体的な例は、Wisecarver et al., 1985 79:277-282; Bruggemann et al., 1987, J Exp Med 166:1351-1361; Wilkinson et al., 2001, J Immunol Methods 258:183-191; Patel et al., 1995 J Immunol Methods 184:29-38に記載されている。あるいは、または追加的に、対象抗体のADCC活性は、例えば、Clynes et al., 1998, PNAS USA 95:652-656に開示されるモデルなどの動物モデルにおいて、インビボで評価されてもよい。

【0247】

一部の実施形態では、本明細書のFc領域を含む抗体は、非改変抗体(例えば、ヒトIgG1を有する抗体)と比較して、ADCC活性の低下を呈する。一部の実施形態では、本明細書の抗体は、非改変抗体よりも、少なくとも2倍、または少なくとも3倍、または少なくとも5倍、または少なくとも10倍、または少なくとも50倍、または少なくとも100倍低いADCC活性を呈する。一部の実施形態では、本明細書の抗体は、非改変抗体と比較して、少なくとも10%、または少なくとも20%、または少なくとも30%、または少なくとも40%、または少なくとも50%、または少なくとも60%、または少なくとも70%、または少なくとも80%、または少なくとも90%、または少なくとも100%、または少なくとも200%、または少なくとも300%、または少なくとも400%、または少なくとも500%まで低下したADCC活性を呈する。特定の実施形態では、本明細書の抗体は、検出可能なADCC活性を有さない。特定の実施形態では、A

D C C 活性の低下および／または減少は、F c リガンドおよび／または受容体に対して本発明抗体が呈するアフィニティの低下が原因であり得る。

【0248】

一部の実施形態では、補体活性化の評価、C D C アッセイは、G a z z a n o - S a n t o r o e t a l . , 1996, J. Immunol. Methods, 202:163に記載されるように実施されてもよい。一部の実施形態では、本明細書に記載のF c 領域を含む抗体は、非改変抗体（例えば、ヒトI g G 1）と比較して、C 1 q に対するアフィニティの低下を呈する。一部の実施形態では、本明細書の抗体は、非改変抗体よりも、少なくとも2倍、または少なくとも3倍、または少なくとも5倍、または少なくとも7倍、または少なくとも10倍、または少なくとも20倍、または少なくとも30倍、または少なくとも40倍、または少なくとも50倍、または少なくとも60倍、または少なくとも70倍、または少なくとも80倍、または少なくとも90倍、少なくとも100倍、または少なくとも200倍低いC 1 q 受容体に対するアフィニティを呈する。一部の実施形態では、本明細書の抗体は、非改変抗体よりも、少なくとも90%、少なくとも80%、少なくとも70%、少なくとも60%、少なくとも50%、少なくとも40%、少なくとも30%、少なくとも20%、少なくとも10%、または少なくとも5%低い、C 1 q に対するアフィニティを呈する。

【0249】

一部の実施形態では、本明細書に記載のF c 領域を含む抗体は、非改変抗体（例えば、ヒトI g G 1）と比較して、C D C 活性の低下を呈する。一部の実施形態では、本明細書の抗体は、非改変抗体よりも、少なくとも2倍、または少なくとも3倍、または少なくとも5倍、または少なくとも10倍、または少なくとも50倍、または少なくとも100倍低いC D C 活性を呈する。一部の実施形態では、本明細書の抗体は、非改変抗体と比較して、少なくとも10%、または少なくとも20%、または少なくとも30%、または少なくとも40%、または少なくとも50%、または少なくとも60%、または少なくとも70%、または少なくとも80%、または少なくとも90%、または少なくとも100%、または少なくとも200%、または少なくとも300%、または少なくとも400%、または少なくとも500%まで低下したC D C 活性を呈する。特定の実施形態では、本明細書の抗体は、検出可能なC D C 活性を呈さない。一部の実施形態では、C D C 活性の低下および／または減少は、F c リガンドおよび／または受容体に対して本発明抗体が呈するアフィニティの低下が原因であり得る。

【0250】

したがって、本明細書において、抗C D 3 0 L 抗体によって惹起される細胞障害性応答（例えば、A D C C またはC D C）を低下させるバリエーションF c 領域（例えば、変異を担持する）を含む抗C D 3 0 L 抗体がさらに提供され、記載される。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗C D 3 0 L 抗体は、配列番号500、または配列番号501に対し、少なくとも約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%同一である配列を含むF c 領域を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗C D 3 0 L 抗体は、配列番号501、または配列番号501に対し、少なくとも約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%同一である配列を含むF c 領域を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗C D 3 0 L 抗体は、配列番号502、または配列番号502に対し、少なくとも約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%同一である配列を含むF c 領域を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗C D 3 0 L 抗体は、配列番号503、または配列番号503に対し、少なくとも約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%同一である配列を含むF c 領域を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される

抗CD30L抗体は、配列番号505、または配列番号505に対し、少なくとも約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%同一である配列を含むFc領域を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗CD30L抗体は、配列番号506、または配列番号506に対し、少なくとも約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%同一である配列を含むFc領域を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗CD30L抗体は、配列番号507、または配列番号507に対し、少なくとも約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%同一である配列を含むFc領域を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗CD30L抗体は、配列番号508、または配列番号508に対し、少なくとも約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%同一である配列を含むFc領域を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗CD30L抗体は、配列番号509、または配列番号509に対し、少なくとも約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%同一である配列を含むFc領域を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗CD30L抗体は、配列番号510、または配列番号510に対し、少なくとも約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%同一である配列を含むFc領域を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗CD30L抗体は、配列番号511、または配列番号511に対し、少なくとも約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%同一である配列を含むFc領域を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗CD30L抗体は、配列番号512、または配列番号512に対し、少なくとも約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%同一である配列を含むFc領域を含む。

【0251】

特定の実施形態では、組み換え抗体またはその抗原結合断片は、抗CD30L抗体により惹起される細胞障害性応答（例えば、ADCCまたはCDC）を低下させるバリエーションFc領域（例えば、変異を担持する）を含み、当該抗CD30L抗体は、（a）配列番号100～109のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、（b）配列番号140～149のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、（c）配列番号180～189のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖CDR3（CDR-H3）、（d）配列番号300～309のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、（e）配列番号340～349のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または（f）配列番号380～389のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。特定の実施形態では、組み換え抗体またはその抗原結合断片は、抗CD30L抗体により惹起される細胞障害性応答（例えば、ADCCまたはCDC）を低下させるバリエーションFc領域（例えば、変異を担持する）を含み、当該抗CD30L抗体は、免疫グロブリン可変領域重鎖および免疫グロブリン可変領域軽鎖を含み、この場合において、（a）当該免疫グロブリン可変領域重鎖は、配列番号1および2のいずれか一つに対して少なくとも約90%、95%、97%、98%、99%または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、および／または（b）当該免疫グロブリン可変領域軽鎖は、配列番号3および4のいずれか一つに対して少なくとも約90%、95%、97%、98%、99%または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、抗CD30L抗体は、配列番号500～512のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列、または配列番号500～512に対して少なくとも約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%同一である配列を含む、Fc領域を含む。特定の実施形態では、抗CD30L抗体は、表1に記載される変異のうちの一つ以上を含むFc領域を含む。

【0252】

特定の実施形態では、組み換え抗体またはその抗原結合断片は、抗CD30L抗体によ

り惹起される細胞障害性応答（例えば、ADCCまたはCDC）を低下させるバリエーションFc領域（例えば、変異を担持する）を含み、当該抗CD30L抗体は、（a）配列番号110～119のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、（b）配列番号150～159のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、（c）配列番号190～199のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖CDR3（CDR-H3）、（d）配列番号310～319のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、（e）配列番号350～359のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または（f）配列番号390～399のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。特定の実施形態では、組み換え抗体またはその抗原結合断片は、抗CD30L抗体により惹起される細胞障害性応答（例えば、ADCCまたはCDC）を低下させるバリエーションFc領域（例えば、変異を担持する）を含み、当該抗CD30L抗体は、免疫グロブリン可変領域重鎖および免疫グロブリン可変領域軽鎖を含み、この場合において、（a）当該免疫グロブリン可変領域重鎖は、配列番号5および6のいずれか一つに対して少なくとも約90、95、97、98、99または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、および／または（b）当該免疫グロブリン可変領域軽鎖は、配列番号7および8のいずれか一つに対して少なくとも約90、95、97、98、99または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、抗CD30L抗体は、配列番号500～512のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列、または配列番号500～512に対して少なくとも約90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%同一である配列を含む、Fc領域を含む。特定の実施形態では、抗CD30L抗体は、表1に記載される変異のうちの一つ以上を含むFc領域を含む。

【0253】

特定の実施形態では、組み換え抗体またはその抗原結合断片は、抗CD30L抗体により惹起される細胞障害性応答（例えば、ADCCまたはCDC）を低下させるバリエーションFc領域（例えば、変異を担持する）を含み、当該抗CD30L抗体は、（a）配列番号120～129のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、（b）配列番号160～169のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、（c）配列番号200～209のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖CDR3（CDR-H3）、（d）配列番号320～329のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、（e）配列番号360～369のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または（f）配列番号400～409のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。特定の実施形態では、組み換え抗体またはその抗原結合断片は、抗CD30L抗体により惹起される細胞障害性応答（例えば、ADCCまたはCDC）を低下させるバリエーションFc領域（例えば、変異を担持する）を含み、当該抗CD30L抗体は、免疫グロブリン可変領域重鎖および免疫グロブリン可変領域軽鎖を含み、この場合において、（a）当該免疫グロブリン可変領域重鎖は、配列番号9および10のいずれか一つに対して少なくとも約90、95、97、98、99または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、および／または（b）当該免疫グロブリン可変領域軽鎖は、配列番号11および12のいずれか一つに対して少なくとも約90、95、97、98、99または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、抗CD30L抗体は、配列番号500～512のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列、または配列番号500～512に対して少なくとも約90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%同一である配列を含む、Fc領域を含む。特定の実施形態では、抗CD30L抗体は、表1に記載される変異のうちの一つ以上を含むFc領域を含む。

【0254】

特定の実施形態では、組み換え抗体またはその抗原結合断片は、抗CD30L抗体により惹起される細胞障害性応答（例えば、ADCCまたはCDC）を低下させるバリエーションFc領域（例えば、変異を担持する）を含み、当該抗CD30L抗体は、（a）配列番号

130～139のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、(b)配列番号170～179のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、(c)配列番号210～219のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖CDR3(CDR-H3)、(d)配列番号330～339のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、(e)配列番号370～379のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または(f)配列番号410～419のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3、を含む。特定の実施形態では、組み換え抗体またはその抗原結合断片は、抗CD30L抗体により惹起される細胞障害性応答(例えば、ADCCまたはCDC)を低下させるバリエーションFc領域(例えば、変異を担持する)を含み、当該抗CD30L抗体は、免疫グロブリン可変領域重鎖および免疫グロブリン可変領域軽鎖を含み、この場合において、(a)当該免疫グロブリン可変領域重鎖は、配列番号13および14のいずれか一つに対して少なくとも約90、95、97、98、99または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、および／または(b)当該免疫グロブリン可変領域軽鎖は、配列番号15および16のいずれか一つに対して少なくとも約90、95、97、98、99または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、抗CD30L抗体は、配列番号500～512のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列、または配列番号500～512に対して少なくとも約90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%同一である配列を含む、Fc領域を含む。特定の実施形態では、抗CD30L抗体は、表1に記載される変異のうちの一つ以上を含むFc領域を含む。

【0255】

4.5 医薬組成物

本開示の抗CD30L組み換え抗体またはその抗原結合断片を含む組成物は、一つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤、担体、および希釈剤を含む医薬組成物に含まれる。本明細書において使用される場合、「薬学的に許容可能な担体」という用語は、当業者に知られるように、あらゆる溶媒、分散媒、コーティング、界面活性剤、抗酸化剤、保存剤(例えば、抗菌剤、抗真菌剤)、等張剤、吸収遅延剤、塩、保存剤、薬剤安定剤、結合剤、賦形剤、崩壊剤、潤滑剤、甘味剤、着香剤、染料など、およびそれらの組み合わせを含む(例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329を参照のこと)。任意の従来的な担体が有効成分と適合しない場合を除き、治療用組成物または医薬組成物におけるその使用が予期される。特定の実施形態では、本開示の抗体は、滅菌溶液中に懸濁されて投与される。特定の実施形態では、溶液は、約0.9%NaClを含む。特定の実施形態では、溶液は、約5.0%デキストロースを含む。特定の実施形態では、溶液はさらに：緩衝剤、例えば、酢酸塩、クエン酸塩、ヒスチジン、コハク酸塩、リン酸塩、重炭酸塩およびヒドロキシメチルアミノメタン(Tris)；界面活性剤、例えば、ポリソルベート80(Tween 80)、ポリソルベート20(Tween 20)およびポロキサマー188；ポリオール／二糖／多糖類、例えば、グルコース、デキストロース、マンノース、マンニトール、ソルビトール、スクロース、トレハロースおよびデキストラン40；アミノ酸、例えば、グリシンまたはアルギニン；抗酸化剤、例えば、アスコルビン酸、メチオニン；またはキレート剤、例えば、EDTAまたはEGTA、のうちの一つ以上を含む。

【0256】

特定の実施形態では、本開示の抗CD30L抗体は、投与前に輸送／保管され、凍結乾燥され、および再構成される。特定の実施形態では、凍結乾燥された抗体製剤は、例えば、マンニトール、ソルビトール、スクロース、トレハロース、デキストラン40、またはそれらの組み合わせなどの充填剤を含む。凍結乾燥された製剤は、ガラス、または他の適切な非反応性材料から構成されるバイアル中に含有され得る。製剤化された抗体は、再構成されるか否かにかかわらず、特定のpHで、一般的には8.0未満で緩衝され得る。特定の実施形態では、pHは、4.5～7.5、4.5～6.0、4.5～5.5、7.5

～5.0、または5.0～8.0であってもよい。

【0257】

本明細書に記載される抗CD30L抗体のうちの一つ以上を適切な容器中に含み、ならびに使用説明書、希釈剤、賦形剤、担体、および投与用デバイスから選択される一つ以上の構成要素を含むキットも本明細書に記載される。

【0258】

4.6 治療方法

本明細書に記載される組換え抗CD30L抗体またはその抗原結合断片は、個体の自己免疫障害を治療する、または改善することを目的とした様々な実施形態で有用である。例えば一部の実施形態では、組み換え抗CD30L抗体またはその抗原結合断片は、個体の自己免疫性障害を治療する方法において有用であり、当該方法は、当該個体に組み換え抗CD30L抗体またはその抗原結合断片を投与することを含む。したがって、個体の自己免疫性障害を治療する方法が提供され、当該方法は、組換え抗CD30L抗体またはその抗原結合断片を当該個体に投与し、それによって当該免疫障害を治療または改善することを含む。特定の実施形態では、自己免疫性障害は、炎症性腸疾患（IBD）である。特定の実施形態では、炎症性腸疾患（IBD）は、クローン病（CD）、潰瘍性大腸炎（UC）、および／または線維症である。特定の例では、炎症性腸疾患（IBD）は、消化管の炎症を特徴とする慢性障害を指す。IBDは、潰瘍性大腸炎およびクローン病を包含し、および／または含み、潰瘍性大腸炎は大腸および／または直腸に影響を及ぼし、クローン病は消化管全体に影響を及ぼし得る、または小腸（回腸）および大腸領域に局在し得る。

【0259】

「患者」、「個体」または「対象」という用語は相互互換可能に使用され、限定されないが、特定の治療のレシピエントとなる、ヒト、非ヒト霊長類、齧歯類、ならびに家畜および狩猟動物を含む任意の動物を指す。霊長類には、チンパンジー、カニクイザル、クモザル、およびマカクザル（例えば、アカゲザル）が含まれる。齧歯類には、マウス、ラット、ウッドチャック、フェレット、ウサギ、およびハムスターが含まれる。家畜および狩猟動物には、ウシ、ウマ、ブタ、シカ、バイソン、バッファロー、ネコ科、例えば、ペット用のネコ、イヌ科、例えば、イヌ、キツネ、オオカミ、鳥類、例えば、ニワトリ、エミュー、ダチョウ、および魚類、例えば、マス、ナマズおよびサーモンが含まれる。様々な実施形態において、対象は、過去に治療を必要とする状態を患っている、もしくは有しているとして診断された、または特定された対象であってもよい。特定の実施形態では、対象は、ヒトである。様々な他の実施形態では、状態に罹患する、または有すると過去に診断された、または特定された対象は、状態に対する治療を受けていても、いなくてもよい。さらに他の実施形態では、対象は、状態を有すると過去に診断されていない対象（すなわち、疾患に対する一つ以上のリスク因子を示す対象）であってもよい。特定の状態に対する治療の「必要がある個体」は、当該状態を有する対象、当該状態を有すると診断された対象、または当該状態を発症するリスクがある対象であってもよい。一部の実施形態では、個体は、本明細書に記載される疾患または状態と診断された「患者」である。

【0260】

特定の実施形態では、組換え抗CD30L抗体またはその抗原結合断片を投与することは、治療有効量の組換え抗CD30L抗体またはその抗原結合断片を投与することを含む。特定の例では、「治療有効量」という用語は、対象または哺乳動物において疾患または障害を「治療する」のに有効な抗体、ポリペプチド、ポリヌクレオチド、有機低分子、またはその他の薬剤の量を指す。特定の例では、薬剤の治療有効量は、疾患または障害の症状の重症度を低下させる。一部の実施形態では、疾患または障害は、炎症性腸疾患（IBD）、クローン病（CD）、または潰瘍性大腸炎（UC）を含む。特定の実施形態では、IBD、CD、および／またはUCは、IBD、CD、および／またはUCの重度、または医学的に難治性の形態である。IBD、CD、および／またはUCの症状の非限定的な例としては、限定されないが、下痢、発熱、疲労、腹痛、腹部痙攣、炎症、潰瘍形成、悪心、嘔吐、出血、血便、食欲減退、および体重減少が挙げられる。

【0261】

特定の例では、本明細書で使用される場合、「治療する」または「治療すること」という用語は、治療的処置、および予防的または防止的な手段（例えば、疾患進行）の両方を指し、この場合において目的は、標的とされる病的状態を防止する、または減速させる（減少させる）ことである。本明細書に提供される一部の実施形態では、治療を必要とする個体は、すでに疾患または病態を有するもの、ならびに疾患または病態を発症しやすいものを含む。追加の実施形態において、疾患または状態は、炎症性疾患または自己免疫性の状態を含む。

【0262】

本明細書に記載される組換え抗CD30L抗体またはその抗原結合断片はさらに、個体の炎症性免疫応答または免疫活性化を阻害する、低下させる、および／または予防することを目的とした様々な実施形態で有用であり、この場合において当該方法は、組換え抗CD30L抗体またはその抗原結合断片を投与することを含む。特定の例では、炎症性免疫応答または免疫活性化は、サイトカイン分子およびシグナル伝達経路の発現、放出、ならびに／または活性化を含む。特定の例では、サイトカインは、細胞間メディエーターとして別の細胞に作用する、ある細胞手段により放出されるタンパク質の総称である。そのようなサイトカインの例は、リンホカイン、モノカイン、および従来のポリペプチドホルモンである。サイトカインには、例えば、TGF- α およびTGF- β などの形質転換増殖因子（TGF）；インスリン様成長因子-Iおよび-II；エリスロポエチン（EPO）；骨誘導因子；例えば、インターフェロン- α 、- β および- γ などのインターフェロン；例えば、マクロファージ-CSF（M-CSF）などのコロニー刺激因子（CSF）；顆粒球-マクロファージ-CSF（GM-CSF）；ならびに顆粒球-CSF（G-CSF）；インターロイキン（IL）、例えばIL-1、IL-1 α 、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、IL-13、IL-17、IL-21、IL-22、IL-26；腫瘍壊死因子、例えば、TNF- α またはTNF- β ；ならびにLIFおよびk κ リガンド（KL）を含む他のポリペプチド因子が含まれる。抗CD30L抗体は、例えばIL-1、IL-1 α 、IL-2、IL-6、IL-7、IL-8、IL-12、IL-23、インターフェロン- α 、- β 、および- γ 、ならびにGM-CSFなどの炎症促進性サイトカインの発現／分泌の低下に有用である。理論に拘束されるものではないが、炎症促進性サイトカインは、例えばT_H1細胞またはT_H17細胞などの炎症性T細胞サブセットによって放出される。それら細胞は、炎症腸疾患、潰瘍性大腸炎、およびクローン病を含む多くの免疫介在性の病態において役割を果たしている。したがって、これらの炎症性のサイトカインまたはインターロイキンの効果的な減少または遮断は、多くの自己免疫性および炎症性の障害にとって重要な病因に対処するものである。別の例では、炎症性免疫応答または免疫活性化は、自己免疫性障害によって影響を受ける細胞のアポトーシスを含む。別の例では、炎症性免疫応答または免疫活性化は、自己免疫性障害によって影響を受ける組織中の免疫細胞（例えば、マクロファージ、T細胞、Tヘルパー細胞、ナチュラルキラー細胞など）の存在または活性化を含む。特定の実施形態では、免疫細胞は、免疫応答において作用する、造血幹細胞に由来する任意の細胞を包含する。免疫細胞としては限定されないが、例えばT細胞およびB細胞などのリンパ球、抗原提示細胞（APC）、樹状細胞、単球、マクロファージ、ナチュラルキラー（NK）細胞、マスト細胞、好塩基球、好酸球、または好中球、ならびにかかる細胞の任意の前駆細胞が挙げられる。特定の実施形態では、免疫細胞は、T細胞である。特定の実施形態では、T細胞には、胸腺細胞、未成熟T細胞、成熟T細胞などのT細胞系統内のすべての細胞が含まれる。したがって、T細胞には、CD4⁺T細胞、CD8⁺T細胞、Tヘルパー（T_H）細胞（例えば、T_H1、T_H2、およびT_H17細胞）、およびT制御性（T_{reg}）細胞が含まれる。

【0263】

ゆえに、個体の炎症性免疫応答または免疫活性化を阻害する、低下させる、および／または予防する場合の方法が本明細書に提供される。一部の実施形態では、炎症性免疫応答

10

20

30

40

50

または免疫活性化は、サイトカインシグナル伝達分子の存在もしくは活性化、細胞アポトーシスの存在もしくは活性化、および／または免疫細胞の存在もしくは活性化によって特徴付けられる。特定の実施形態では、サイトカインシグナル伝達分子の存在もしくは活性化、細胞アポトーシスの存在もしくは活性化、および／または免疫細胞の存在もしくは活性化は、自己免疫性障害の結果である。特定の実施形態では、サイトカインシグナル伝達分子の存在もしくは活性化、細胞アポトーシスの存在もしくは活性化、および／または免疫細胞の存在もしくは活性化は、自己免疫障害によって影響を受ける特定の組織に局在する。特定の実施形態では、自己免疫性の疾患または障害は、炎症性腸疾患（IBD）、クローン病（CD）、または潰瘍性大腸炎（UC）を含む。特定の実施形態では、IBD、CD、および／またはUCは、IBD、CD、および／またはUCの重度、または医学的に難治性の形態である。

10

【0264】

さらに、本明細書に記載される組換え抗CD30L抗体またはその抗原結合断片は、CD30L分子がCD30分子に結合することを阻害する、および／または低下させるのに有用である。一部の実施形態では、本明細書に記載される組換え抗CD30L抗体またはその抗原結合断片は、個体において、CD30L分子とCD30分子が相互作用することを予防する、それらが結合することを阻害する、および／または低下させるのに有用である。一部の実施形態では、CD30L分子がCD30分子に結合することを阻害する、および／または低下させることによって、本明細書に記載されるように、炎症免疫応答および／もしくは免疫細胞活性化が予防され、低下し、または阻害される。したがって、CD30L分子がCD30分子に結合することを阻害する、および／または低下させる方法が提供され、当該方法は、本明細書に記載される組換え抗CD30L抗体またはその抗原結合断片を、個体に投与することを含む。特定の実施形態では、個体は、自己免疫性障害を患っている。特定の実施形態では、自己免疫性障害は、炎症性腸疾患（IBD）、クローン病（CD）、または潰瘍性大腸炎（UC）を含む。特定の実施形態では、IBD、CD、および／またはUCは、IBD、CD、および／またはUCの重度、または医学的に難治性の形態である。

20

【0265】

4.7 例示的实施形態

本明細書に記載されるように、CD30Lに結合する組み換え抗体またはその抗原結合断片が提供され、当該抗体またはその抗原結合断片は、以下を含む：（a）配列番号100～139または220～234のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、（b）配列番号140～179または235～249のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、（c）配列番号180～219または250～264のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖CDR3（CDR-H3）、（d）配列番号300～339または420～434のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、（e）配列番号340～379または435～449のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または（f）配列番号380～419または450～464のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3。

30

【0266】

一部の実施形態では、前述の実施形態のいずれかの抗体またはその抗原結合断片が提供され、当該抗体またはその抗原結合断片は、以下を含む：（a）配列番号100～109のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、（b）配列番号140～149のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、（c）配列番号180～189のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖CDR3（CDR-H3）、（d）配列番号300～309のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、（e）配列番号340～349のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または（f）配列番号380～389のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3。

40

50

【0267】

一部の実施形態では、前述の実施形態のいずれかの抗体またはその抗原結合断片が提供され、当該抗体またはその抗原結合断片は、以下を含む：（a）配列番号100～104のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、（b）配列番号140～144のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、（c）配列番号180～184のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖CDR3（CDR-H3）、（d）配列番号300～304のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、（e）配列番号340～344のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または（f）配列番号380～384のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3。

10

【0268】

一部の実施形態では、前述の実施形態のいずれかの抗体またはその抗原結合断片が提供され、当該抗体またはその抗原結合断片は、以下を含む：（a）配列番号105～109のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、（b）配列番号145～149のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、（c）配列番号185～189のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖CDR3（CDR-H3）、（d）配列番号305～309のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、（e）配列番号345～349のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または（f）配列番号385～389のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3。

20

【0269】

一部の実施形態では、免疫グロブリン可変領域重鎖および免疫グロブリン可変領域軽鎖を含む、前述の実施形態のいずれかの抗体またはその抗原結合断片が提供され、この場合において：（a）当該免疫グロブリン可変領域重鎖は、配列番号1および2のいずれか一つに対して少なくとも約90、95、97、98、99または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、および／または（b）当該免疫グロブリン可変領域軽鎖は、配列番号3および4のいずれか一つに対して少なくとも約90、95、97、98、99または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【0270】

一部の実施形態では、前述の実施形態のいずれかの抗体またはその抗原結合断片が提供され、当該抗体またはその抗原結合断片は、以下を含む：（a）配列番号110～119のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、（b）配列番号150～159のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、（c）配列番号190～199のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖CDR3（CDR-H3）、（d）配列番号310～319のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、（e）配列番号350～359のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または（e）配列番号390～399のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3。

30

【0271】

一部の実施形態では、前述の実施形態のいずれかの抗体またはその抗原結合断片が提供され、当該抗体またはその抗原結合断片は、以下を含む：（a）配列番号110～114のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、（b）配列番号150～154のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、（c）配列番号190～194のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖CDR3（CDR-H3）、（d）配列番号310～314のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、（e）配列番号350～354のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または（e）配列番号390～394のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3。

40

【0272】

一部の実施形態では、前述の実施形態のいずれかの抗体またはその抗原結合断片が提供

50

され、当該抗体またはその抗原結合断片は、以下を含む：（a）配列番号115～119のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、（b）配列番号155～159のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、（c）配列番号195～199のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖CDR3（CDR-H3）、（d）配列番号315～319のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、（e）配列番号355～359のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または（f）配列番号395～399のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3。

【0273】

一部の実施形態では、免疫グロブリン可変領域重鎖および免疫グロブリン可変領域軽鎖を含む、前述の実施形態のいずれかの抗体またはその抗原結合断片が提供され、この場合において：（a）当該免疫グロブリン可変領域重鎖は、配列番号5および6のいずれか一つに対して少なくとも約90、95、97、98、99または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、および／または（b）当該免疫グロブリン可変領域軽鎖は、配列番号7および8のいずれか一つに対して少なくとも約90、95、97、98、99または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【0274】

一部の実施形態では、前述の実施形態のいずれかの抗体またはその抗原結合断片が提供され、当該抗体またはその抗原結合断片は、以下を含む：（a）配列番号120～129のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、（b）配列番号160～169のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、（c）配列番号200～209のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖CDR3（CDR-H3）、（d）配列番号320～329のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、（e）配列番号360～369のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または（f）配列番号400～409のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3。

【0275】

一部の実施形態では、前述の実施形態のいずれかの抗体またはその抗原結合断片が提供され、当該抗体またはその抗原結合断片は、以下を含む：（a）配列番号120～124のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、（b）配列番号160～164のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、（c）配列番号200～204のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖CDR3（CDR-H3）、（d）配列番号320～324のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、（e）配列番号360～364のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または（f）配列番号400～404のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3。

【0276】

一部の実施形態では、前述の実施形態のいずれかの抗体またはその抗原結合断片が提供され、当該抗体またはその抗原結合断片は、以下を含む：（a）配列番号125～129のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H1、（b）配列番号165～169のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-H2、（c）配列番号205～209のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖CDR3（CDR-H3）、（d）配列番号325～329のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L1、（e）配列番号365～369のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L2、ならびに／または（f）配列番号405～409のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCDR-L3。

【0277】

一部の実施形態では、免疫グロブリン可変領域重鎖および免疫グロブリン可変領域軽鎖を含む、前述の実施形態のいずれかの抗体またはその抗原結合断片が提供され、この場合において：（a）当該免疫グロブリン可変領域重鎖は、配列番号9および10のいずれか

10

20

30

40

50

一つに対して少なくとも約 90、95、97、98、99 または 100 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、および／または (b) 当該免疫グロブリン可変領域軽鎖は、配列番号 11 および 12 のいずれか一つに対して少なくとも約 90、95、97、98、99 または 100 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【0278】

一部の実施形態では、前述の実施形態のいずれかの抗体またはその抗原結合断片が提供され、当該抗体またはその抗原結合断片は、以下を含む：(a) 配列番号 130～139 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-H1、(b) 配列番号 170～179 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-H2、(c) 配列番号 210～219 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖 CDR3 (CDR-H3)、(d) 配列番号 330～339 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-L1、(e) 配列番号 370～379 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-L2、ならびに／または (f) 配列番号 410～419 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-L3。

10

【0279】

一部の実施形態では、前述の実施形態のいずれかの抗体またはその抗原結合断片が提供され、当該抗体またはその抗原結合断片は、以下を含む：(a) 配列番号 130～134 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-H1、(b) 配列番号 170～174 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-H2、(c) 配列番号 210～214 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖 CDR3 (CDR-H3)、(d) 配列番号 330～334 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-L1、(e) 配列番号 370～374 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-L2、ならびに／または (f) 配列番号 410～414 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-L3。

20

【0280】

一部の実施形態では、前述の実施形態のいずれかの抗体またはその抗原結合断片が提供され、当該抗体またはその抗原結合断片は、以下を含む：(a) 配列番号 135～139 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-H1、(b) 配列番号 175～179 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-H2、(c) 配列番号 215～219 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖 CDR3 (CDR-H3)、(d) 配列番号 335～339 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-L1、(e) 配列番号 375～379 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-L2、ならびに／または (f) 配列番号 415～419 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-L3。

30

【0281】

一部の実施形態では、免疫グロブリン可変領域重鎖および免疫グロブリン可変領域軽鎖を含む、前述の実施形態のいずれかの抗体またはその抗原結合断片が提供され、この場合において：(a) 当該免疫グロブリン可変領域重鎖は、配列番号 13 および 14 のいずれか一つに対して少なくとも約 90、95、97、98、99 または 100 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、および／または (b) 当該免疫グロブリン可変領域軽鎖は、配列番号 15 および 16 のいずれか一つに対して少なくとも約 90、95、97、98、99 または 100 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

40

【0282】

一部の実施形態では、前述の実施形態のいずれかの抗体またはその抗原結合断片が提供され、当該抗体またはその抗原結合断片は、以下を含む：(a) 配列番号 220～224 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-H1、(b) 配列番号 235～239 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-H2、(c) 配列番号 250～254 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖 CDR3 (CDR-H3)、(d) 配列番号 420～424 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む CDR-L1、(e) 配列番号 435～439 のいずれか一つに記載される

50

アミノ酸配列を含む C D R - L 2、ならびに／または (f) 配列番号 4 5 0 ~ 4 5 4 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む C D R - L 3。

【0283】

一部の実施形態では、免疫グロブリン可変領域重鎖および免疫グロブリン可変領域軽鎖を含む、前述の実施形態のいずれかの抗体またはその抗原結合断片が提供され、この場合において：(a) 当該免疫グロブリン可変領域重鎖は、配列番号 1 7 のいずれか一つに対して少なくとも約 9 0、9 5、9 7、9 8、9 9 または 1 0 0 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、および／または (b) 当該免疫グロブリン可変領域軽鎖は、配列番号 1 5 および 1 8 のいずれか一つに対して少なくとも約 9 0、9 5、9 7、9 8、9 9 または 1 0 0 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

10

【0284】

一部の実施形態では、前述の実施形態のいずれかの抗体またはその抗原結合断片が提供され、当該抗体またはその抗原結合断片は、以下を含む：(a) 配列番号 2 2 5 ~ 2 2 9 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む C D R - H 1、(b) 配列番号 2 4 0 ~ 2 4 4 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む C D R - H 2、(c) 配列番号 2 5 5 ~ 2 5 9 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖 C D R 3 (C D R - H 3)、(d) 配列番号 4 2 5 ~ 4 2 9 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む C D R - L 1、(e) 配列番号 4 4 0 ~ 4 4 4 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む C D R - L 2、ならびに／または (f) 配列番号 4 5 5 ~ 4 5 9 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む C D R - L 3。

20

【0285】

一部の実施形態では、免疫グロブリン可変領域重鎖および免疫グロブリン可変領域軽鎖を含む、前述の実施形態のいずれかの抗体またはその抗原結合断片が提供され、この場合において：(a) 当該免疫グロブリン可変領域重鎖は、配列番号 1 9 のいずれか一つに対して少なくとも約 9 0、9 5、9 7、9 8、9 9 または 1 0 0 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、および／または (b) 当該免疫グロブリン可変領域軽鎖は、配列番号 1 5 および 2 0 のいずれか一つに対して少なくとも約 9 0、9 5、9 7、9 8、9 9 または 1 0 0 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【0286】

一部の実施形態では、前述の実施形態のいずれかの抗体またはその抗原結合断片が提供され、当該抗体またはその抗原結合断片は、以下を含む：(a) 配列番号 2 3 0 ~ 2 3 4 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む C D R - H 1、(b) 配列番号 2 4 5 ~ 2 4 9 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む C D R - H 2、(c) 配列番号 2 6 0 ~ 2 6 4 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖 C D R 3 (C D R - H 3)、(d) 配列番号 4 3 0 ~ 4 3 4 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む C D R - L 1、(e) 配列番号 4 4 5 ~ 4 4 9 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む C D R - L 2、ならびに／または (f) 配列番号 4 6 0 ~ 4 6 4 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む C D R - L 3。

30

【0287】

一部の実施形態では、免疫グロブリン可変領域重鎖および免疫グロブリン可変領域軽鎖を含む、前述の実施形態のいずれかの抗体またはその抗原結合断片が提供され、この場合において：(a) 当該免疫グロブリン可変領域重鎖は、配列番号 2 1 のいずれか一つに対して少なくとも約 9 0、9 5、9 7、9 8、9 9 または 1 0 0 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、および／または (b) 当該免疫グロブリン可変領域軽鎖は、配列番号 1 5 および 2 2 のいずれか一つに対して少なくとも約 9 0、9 5、9 7、9 8、9 9 または 1 0 0 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

40

【0288】

一部の実施形態では、ヒト I g G 1 と比較して抗体依存性細胞介在性細胞傷害 (A D C C) 機能が低下した、および／またはヒト I g G 1 と比較して補体依存性細胞傷害 (C D C) が低下した、定常領域 (例えば、フラグメント結晶化可能 (F c) 領域) を含む、前

50

述の実施形態のいずれかの抗体またはその抗原結合断片が提供される。一部の実施形態では、前述の実施形態のいずれかの抗体またはその抗原結合断片が提供され、当該定常領域は、配列番号500～512のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列に対し、80、85、90、95、97、98、99または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、前述の実施形態のいずれかの抗体またはその抗原結合断片が提供され、当該定常領域は、配列番号500～512のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含む。

【0289】

一部の実施形態では、EUのナンバリングに従い、(a) 297A、297Q、297G、もしくは297D、(b) 279F、279K、もしくは279L、(c) 228P、(d) 235A、235E、235G、235Q、235R、もしくは235S、(e) 237A、237E、237K、237N、もしくは237R、(f) 234A、234V、もしくは234F、(g) 233P、(h) 328A、(i) 327Q、もしくは327T、(j) 329A、329G、329Y、もしくは329R (k) 331S、(l) 236F、もしくは236R、(m) 238A、238E、238G、238H、238I、238V、238W、もしくは238Y、(n) 248A、(o) 254D、254E、254G、254H、254I、254N、254P、254Q、254T、もしくは254V、(p) 255N、(q) 256H、256K、256R、もしくは256V、(r) 264S、(s) 265H、265K、265S、265Y、もしくは265A、(t) 267G、267H、267I、もしくは267K、(u) 268K、(v) 269N、もしくは269Q、(w) 270A、270G、270M、もしくは270N、(x) 271T、(y) 272N、(z) 292E、292F、292G、もしくは292I、(aa) 293S、(bb) 301W、(cc) 304E、(dd) 311E、311G、もしくは311S、(ee) 316F、(ff) 328V、(gg) 330R、(hh) 339E、もしくは339L、(ii) 343I、もしくは343V、(jj) 373A、373G、もしくは373S、(kk) 376E、376W、もしくは376Y、(ll) 380D、(mm) 382D、もしくは382P、(nn) 385P、(oo) 424H、424M、もしくは424V、(pp) 434I、(qq) 438G、(rr) 439E、439H、もしくは439Q、(ss) 440A、440D、440E、440F、440M、440T、もしくは440V、(tt) E233P、(uu) L235E、(vv) L234AおよびL235A、(ww) L234A、L235A、およびG237A、(xx) L234A、L235A、およびP329G、(yy) L234F、L235E、およびP331S、(zz) L234A、L235E、およびG237A、(aaa) L234A、L235E、G237A、およびP331S (bbb) L234A、L235A、G237A、P238S、H268A、A330S、およびP331S、(ccc) L234A、L235A、およびP329A、(ddd) G236R、およびL328R、(eee) G237A、(fff) F241A、(ggg) V264A、(hhh) D265A、(iii) D265A、およびN297A、(jjj) D265A、およびN297G、(kkk) D270A、(lll) A330L、(mmm) P331AもしくはP331S、または(nnn) (a)～(mmm)の任意の組み合わせ、に対応するアミノ酸配列バリエーションを有する定常領域を含む、前述の実施形態のいずれかの抗体またはその抗原結合断片が提供される。

【0290】

一部の実施形態では、前述の実施形態のいずれかの抗体またはその抗原結合断片が提供され、当該組み換え抗体またはその抗原結合断片は、IgG抗体である。一部の実施形態では、前述の実施形態のいずれかの抗体またはその抗原結合断片が提供され、当該IgG抗体は、IgG1、IgG2、IgG3またはIgG4である。一部の実施形態では、前述の実施形態のいずれかの抗体またはその抗原結合断片が提供され、当該組み換え抗体またはその抗原結合断片は、ヒト、キメラまたはヒト化される。

【0291】

一部の実施形態では、前述の実施形態のいずれかの抗体またはその抗原結合断片が提供され、当該組み換え抗体またはその抗原結合断片は、F a b、F (a b)₂、単一ドメイン抗体、または一本鎖可変断片 (s c F v) である。一部の実施形態では、前述の実施形態のいずれかの抗体またはその抗原結合断片が提供され、当該組み換え抗体またはその抗原結合断片は、二特異性抗体または多特異性抗体である。

【 0 2 9 2 】

一部の実施形態では、前述の実施形態のいずれかの抗体またはその抗原結合断片が提供され、当該組み換え抗体またはその抗原結合断片は、C D 3 0 L と C D 3 0 の間の結合相互作用を阻害する。

【 0 2 9 3 】

ある態様では、前述の実施形態のいずれかの組み換え抗体またはその抗原結合断片をコードする核酸がさらに提供される。また、前述の実施形態のいずれかの組み換え抗体またはその抗原結合断片を含む細胞も提供される。一部の実施形態では、細胞は、真核細胞である。一部の実施形態では、細胞は、原核細胞である。

【 0 2 9 4 】

ある態様では、C D 3 0 への C D 3 0 L の結合を阻害する方法における使用のための、前述の実施形態のいずれかの組換え抗体またはその抗原結合断片が提供される。さらに、細胞における C D 3 0 シグナル伝達の活性化を阻害する方法における使用のための、前述の実施形態のいずれかの組換え抗体またはその抗原結合断片が提供される。また、炎症促進性サイトカインタンパク質の活性化、発現、および／または分泌を阻害する方法における使用のための、前述の実施形態のいずれかの組換え抗体またはその抗原結合断片が提供される。

【 0 2 9 5 】

ある態様では、その必要のある個体における自己免疫疾患の治療における使用のための、前述の実施形態のいずれかの組換え抗体またはその抗原結合断片が提供される。一部の実施形態では、自己免疫疾患は、過敏性腸疾患である。一部の実施形態では、過敏性腸疾患は、潰瘍性大腸炎 (U C) またはクローン病 (C D) を含む。

【 0 2 9 6 】

ある態様では、その必要のある個体における自己免疫疾患の治療方法または改善方法が提供され、当該方法は、前述の実施形態のいずれかの組み換え抗体またはその抗原結合断片を個体に投与し、自己免疫疾患を治療または改善することを含む。また、炎症性障害または自己免疫性障害を有する個体における、C D 3 0 L と C D 3 0 の結合を阻害する方法および／または低下させる方法が提供され、当該方法は、前述の実施形態の組み換え抗体またはその抗原結合断片を、当該炎症性障害または自己免疫性障害に罹患する個体に投与し、C D 3 0 L と C D 3 0 の結合を阻害すること、および／または低下させることを含む。さらに個体における炎症を低下させる方法および／または阻害する方法も提供され、当該方法は、前述の実施形態のいずれかの組み換え抗体またはその抗原結合断片を個体に投与し、炎症を低下させること、および／または阻害することを含む。

【 0 2 9 7 】

一部の実施形態では、当該個体が、自己免疫疾患を有する、前述の実施形態のいずれかの方法が提供される。一部の実施形態では、当該自己免疫疾患が、過敏性腸疾患である、前述の実施形態のいずれかの方法が提供される。一部の実施形態では、当該過敏性腸疾患が、潰瘍性大腸炎 (U C) またはクローン病 (C D) を含む、前述の実施形態のいずれかの方法が提供される。

【 0 2 9 8 】

一部の実施形態では、炎症を低下させること、および／または阻害することが、個体において、または個体の組織において、炎症促進性サイトカインの発現または分泌の量を低下させることを含む、前述の実施形態のいずれかの方法が提供される。一部の実施形態では、炎症促進性サイトカインが、インターロイキン 8 および／またはインターロイキン 6 を含む、前述の実施形態のいずれかの方法が提供される。一部の実施形態では、当該個体

10

20

30

40

50

が、自己免疫疾患を有する、前述の実施形態のいずれかの方法が提供される。一部の実施形態では、当該自己免疫疾患が、過敏性腸疾患である、前述の実施形態のいずれかの方法が提供される。一部の実施形態では、当該過敏性腸疾患が、潰瘍性大腸炎（UC）またはクローン病（CD）を含む、前述の実施形態のいずれかの方法が提供される。

【実施例】

【0299】

5. 実施例

以下の実施例は、本明細書に記載される実施形態の例示であり、本開示の範囲を限定すると解釈されるものではない。特定の資料が言及される限りにおいて、単なる例示が目的であり、限定であることは意図されない。当業者であれば、本発明能力を行使することなく、そして本開示の範囲から逸脱することなく、同等の手段または反応物を開発することができる。

【0300】

実施例1：抗CD30L抗体の作製および特定

ヒト化免疫グロブリン座位を有するマウスを、抗体作製に使用した。マウスに、ヒトCD30L発現細胞（ヒトCD30Lを発現するようにトランスフェクトされたB16細胞株）、ヒトCD30LをコードするDNA、および組換えヒトCD30Lタンパク質を接種した。免疫化を開始した後の特定の時点で、マウスの血清を、ヒトCD30LおよびカニクイザルCD30Lに対する反応性についてスクリーニングし、高い力価を有するマウスの形質細胞を融合してハイブリドーマを生成した。

【0301】

次いで、ハイブリドーマを増殖させ、ヒトおよびカニクイザルのCD30Lを発現する細胞への結合に関するフローサイトメトリー、CD30Lが細胞上で発現されたときのフローサイトメトリーによるCD30：CD30Lの遮断活性、組換えヒトCD30Lタンパク質へのELISA結合、組換えカニクイザルCD30Lタンパク質へのELISA結合、およびELISA結合アッセイにおけるCD30：CD30Lの遮断能力に基づいてスクリーニングおよび選択した。表2、表3、および表4は、ハイブリドーマスクリーニングアッセイのデータを示す。表2および表3に示される抗CD30L抗体は、組換えCD30L、CD30Lを発現する細胞に効果的に結合し、CD30へのCD30Lの結合を阻害する。クローン1は、配列番号100～104、140～144、180～184、300～304、340～344および380～384に記載されるCDRを含み、クローン2は、配列番号110～114、150～154、190～194、310～314、350～354および390～394に記載されるCDRを含み、クローン3は、配列番号120～124、160～164、200～204、320～324、360～364および400～404に記載されるCDRを含み、ならびにクローン4は、配列番号130～134、170～174、210～214、330～334、370～374および410～414に記載されるCDRを含み、クローン59は、配列番号220～224、235～239、250～254、420～424、435～439および450～454に記載されるCDRを含み、クローン60は、配列番号225～229、240～244、255～259、425～429、440～444および455～459に記載されるCDRを含み、ならびにクローン61は、配列番号230～234、245～249、260～264、430～434、445～449および460～464に記載されるCDRを含む。

【0302】

10

20

30

40

50

【表 3－1】

表2：CD30Lに対する細胞結合およびELISAスクリーニング					
クローンID	細胞結合 (MFI)		Elisa結合 (OD)		
	huCD30L (1/50希釈)	cyCD30L (1/50希釈)	huCD30L (1/50希釈)	huCD30L (1/500希釈)	huCD30L (1/5000希釈)
1	208	77.3	3.586	3.025	1.283
2	280	57.6	2.147	1.712	0.565
3	153	72.4	3.495	2.54	0.662

10

【0303】

20

30

40

50

【表 3 - 2】

4	151	67.8	3.075	2.652	0.68
5	205	79.6	3.166	2.849	1.111
6	200	61.9	2.374	1.377	0.503
7	234	77.6	2.17	1.404	0.395
8	186	69.9	2.255	1.074	0.255
9	234	62.8	1.829	1.202	0.358
10	192	74.6	2.14	1.233	0.313
11	176	68.4	2.294	1.274	0.324
12	186	76.7	3.067	2.679	0.822
13	168	69.6	3.244	2.797	0.825
14	168	70.3	2.045	1.129	0.27
15	176	67.1	2.951	2.6	0.754
16	176	76	2.014	1.133	0.284
17	166	68.3	3.184	2.448	0.719
18	171	70.1	3.183	2.571	0.774
19	137	57.5	1.87	0.93	0.221
20	197	79.8	2.085	1.345	0.3
21	160	66.2	2.302	1.239	0.295
22	156	74.6	3.128	2.673	0.82
23	170	64.2	3.482	2.494	0.701
24	170	68.7	3.176	2.618	0.697
25	155	64.2	3.104	2.411	0.621
26	167	66	2.919	2.48	0.658
27	149	68.8	3.206	2.395	0.605
28	144	68	3.046	2.342	0.569
29	139	65.9	3.158	2.306	0.588
30	154	62.9	3.137	2.389	0.645
31	141	68.2	3.043	2.316	0.589
32	149	68.2	3.012	2.397	0.608
33	132	68.5	3.059	2.224	0.536
34	115	57	1.923	0.784	0.177
35	148	57.4	3.18	2.429	0.572
36	146	57.7	3.288	2.308	0.582
37	127	57.2	1.826	0.834	0.193
38	146	63.1	2.864	2.31	0.628
39	135	52.4	2.004	0.846	0.178
40	123	50.4	1.198	0.791	0.191
41	120	51.9	0.502	0.349	0.081
42	104	53.1	3.109	1.928	0.408
43	104	51.7	1.772	0.643	0.142
44	76.2	46.4	1.545	0.52	0.114
45	0.54	0.54	0.314	0.085	0.047
46	0.74	0.77	0.454	0.111	0.054
47	0.59	0.76	0.61	0.138	0.053

10

20

30

40

【 0 3 0 4】

【表 3 - 3】

48	0.86	0.63	0.418	0.108	0.043
49	2.83	2.86	0.143	0.054	0.043
50	0.23	0.16	0.047	0.046	0.047
51	0.23	0.16	0.052	0.048	0.042
52	0.61	0.77	0.499	0.137	0.053
53	18.8	11.4	0.887	0.18	0.059
54	0.58	0.75	0.471	0.128	0.05
55	0.47	0.57	0.331	0.086	0.047
56	0.25	0.17	0.043	0.042	0.043
57	0.26	0.18	0.041	0.041	0.04
58	0.53	0.23	0.033	0.043	0.039

10

【 0 3 0 5】

【表 4】

表3：CD30Lに対する細胞結合およびELISAスクリーニング		
クローン ID	細胞結合 HuCD30L フロー(MFI)	ELISA結合 HuCD30L ELISA(OD)
59	9785.31	0.06
60	1090.51	0.23
61	361.75	1.42

20

【 0 3 0 6】

30

40

50

【表 5 - 1】

表4：CD30Lに対するELISAスクリーニング、およびCD30:CD30L遮断データ							
クローン ID	Elisa結合(OD)			Elisa CD30中和 (阻害割合%)			
	cyCD30L (1/50希釈)	cyCD30L (1/500希釈)	cyCD30L (1/5000希釈)	huCD30L (希釈なし)	huCD30L (1/10希釈)	huCD30L (1/100希釈)	huCD30L (1/1000希釈)
1	2.833	2.866	1.155	98%	98%	34%	0%
2	3.762	3.177	1.226	98%	98%	45%	1%
3	3.199	2.348	0.552	98%	95%	17%	3%
4	2.575	2.378	0.583	98%	96%	10%	0%
5	2.899	2.774	0.974	98%	98%	36%	7%
6	3.482	2.574	0.793	98%	98%	25%	0%
7	3.665	2.742	0.837	98%	98%	21%	0%
8	3.443	2.266	0.616	98%	98%	25%	0%
9	3.432	2.539	0.794	98%	98%	29%	0%
10	3.356	2.254	0.655	98%	98%	28%	0%
11	2.99	2.507	0.675	98%	97%	28%	0%
12	2.442	2.636	0.69	98%	97%	16%	0%
13	2.787	2.522	0.699	98%	97%	17%	3%
14	3.228	2.08	0.557	98%	97%	17%	0%
15	2.644	2.48	0.656	98%	97%	22%	7%
16	3.227	2.006	0.582	98%	97%	23%	6%

【 0 3 0 7 】

10

20

30

40

50

【表 5 - 2】

17	2.689	2.636	0.69	98%	97%	17%	0%
18	2.567	2.559	0.637	98%	96%	20%	4%
19	3.328	1.905	0.453	98%	96%	8%	0%
20	3.349	2.583	0.679	98%	98%	24%	6%
21	3.372	2.008	0.511	98%	96%	16%	1%
22	2.752	2.441	0.631	98%	96%	24%	10%
23	2.845	2.474	0.625	98%	96%	17%	3%
24	2.583	2.416	0.617	98%	96%	17%	6%
25	2.537	2.283	0.534	98%	95%	9%	0%
26	2.303	2.267	0.574	98%	95%	18%	5%
27	2.693	2.293	0.503	98%	94%	16%	4%
28	2.589	2.244	0.516	98%	96%	15%	2%
29	2.85	2.287	0.522	98%	92%	18%	8%
30	2.694	2.314	0.578	98%	96%	12%	0%
31	2.473	2.269	0.493	98%	88%	9%	1%
32	2.461	2.37	0.507	98%	89%	16%	1%
33	2.727	2.154	0.473	98%	91%	9%	4%
34	3.249	1.683	0.366	98%	93%	12%	2%
35	2.703	2.218	0.484	98%	92%	19%	5%
36	2.428	2.288	0.525	98%	94%	10%	0%
37	3.065	1.631	0.353	99%	86%	10%	4%
38	2.694	2.352	0.568	98%	92%	16%	5%
39	3.336	1.72	0.358	98%	93%	13%	1%
40	1.192	0.682	0.198	0%	0%	0%	0%
41	2.063	1.382	0.409	64%	52%	13%	18%
42	2.633	1.893	0.36	98%	76%	11%	6%
43	3.064	1.385	0.278	98%	76%	8%	0%
44	2.911	1.185	0.223	98%	66%	5%	0%
45	1.138	0.248	0.067	1%	0%	0%	0%
46	1.388	0.338	0.079	67%	57%	26%	5%
47	1.785	0.447	0.094	0%	0%	28%	0%
48	1.163	0.279	0.071	9%	5%	0%	0%
49	0.064	0.058	0.045	0%	0%	0%	2%
50	0.046	0.048	0.063	3%	4%	2%	0%
51	0.052	0.049	0.043	1%	0%	4%	1%
52	1.713	0.463	0.092	5%	0%	0%	0%
53	1.84	0.397	0.089	83%	7%	0%	3%
54	1.716	0.426	0.102	0%	22%	0%	0%
55	1.253	0.262	0.069	7%	3%	9%	14%
56	0.057	0.045	0.049	0%	0%	0%	0%
57	0.046	0.043	0.046	0%	0%	0%	1%
58	0.052	0.043	0.043	0%	0%	0%	0%

【0308】

実施例 2：CD30L 抗体の機能活性

細胞表面で発現され、または組換え可溶型で発現された CD30L に結合されたとき、CD30+Karpas 299 (K299) (ケンブリッジ大学の Dr Abraham Karpas からの細胞) 細胞は、上清中に IL-8 を放出する。インターロイキン 8 は、マクロファージ、および例えば上皮細胞などの他の細胞型によって産生されるケモカインであり、炎症および／または免疫反応を活性化する機能がある。したがって、CD30-CD30L の相互作用を中和するように CD30L に結合するモノクローナル抗体は、IL-8 放出の阻害を検出する機能性アッセイを使用して特定することができる。デュア

ル細胞でのIL-8放出アッセイは、ヒトCD30を発現するK299細胞、およびB16-huCD30LまたはHEK-cyCD30Lを用いて開発された。クローン1～2は、IL-8放出を効果的に低下させ、阻害し、および／または防止した。このアッセイにおいて、CD30Lに結合し、CD30との相互作用を遮断する抗体である対照の被験物質である抗CD30L参照1抗体（配列番号768の重鎖と配列番号769の軽鎖を含む。Ref1）よりも、抗CD30L抗体の被験物質は、顕著な改善（例えば、より低いIC50）を示した。表5は、アッセイの結果を示す。

【0309】

【表6】

10

表5：IL-8放出、デュアル細胞アッセイ				
	デュアル細胞アッセイ (B16-huCD30L細胞+K299細胞) におけるIL-8放出の阻害 IC ₅₀ (nM)		デュアル細胞アッセイ (HEK293-cyCD30L細胞+K299細胞) におけるIL-8放出の阻害 IC ₅₀ (nM)	
クローン	マウスIgG	ヒトIgG1	マウスIgG	ヒトIgG1
Ref1		1.74		0.68
1	1.99	1.1	0.55	0.22
2	1.20	0.6	0.46	0.24

20

【0310】

実施例3：細胞発現されたCD30Lへの抗CD30L抗体の結合

CD30L標的に結合する抗CD30L抗体は、ヒトCD30Lを発現するようにトランスフェクトされたB16細胞を使用し（非トランスフェクトB16と比較して）、およびカニクイザルCD30Lを発現するようにトランスフェクトされたHEK293細胞を使用し（非トランスフェクトHEK293と比較して）、フローサイトメトリーにより決定された。簡潔に述べると、細胞株を非酵素性のEDTA系試薬で剥がし、フローサイトメトリー緩衝液中で、抗CD30L抗体の濃度を上げながら（0.002 nM～33.5 nM）、氷上でインキュベートし、洗浄して非結合分子を除去した。細胞表面に結合した抗体は、抗体のFc部分に応じて、蛍光標識された抗ヒト-IgGまたは抗マウスIgGを使用して検出された。二次抗体とともにインキュベーションされた後、細胞を洗浄し、パラホルムアルデヒド溶液中で固定し、フローサイトメトリーにより分析して、抗体結合を検出した。このアッセイの結果を表6に示す。

30

【0311】

【表7】

表6：細胞系での結合および遮断に関するアッセイの概要				
	B16-huCD30L細胞への 抗体の結合 EC ₅₀ (nM)		B16-huCD30L細胞に結合する huCD30の抗体介在性の遮断 IC ₅₀ (nM)	
クローン	マウスIgG	ヒトIgG1	マウスIgG	ヒトIgG1
Ref1		1.74		2.77
1	1.95	1.41	3.06	1.35
2	1.21	0.81	1.84	0.86

40

【0312】

CD30とCD30Lの間の結合を阻害する本開示の抗CD30L抗体の効力を評価す

50

るために、ヒトCD30Lを発現する細胞（B16-huCD30L）およびカニクイザルCD30Lを発現する細胞（HEK-cyCD30L）を使用したフローサイトメトリー系アッセイを開発した。このアッセイにおいて、可溶性の蛍光標識CD30-FcのCD30への結合は、フローサイトメトリーによって細胞表面で検出された。遮断型抗CD30L抗体の濃度を上げながら、これらの細胞のプレインキュベーションを行ったところ、用量依存性に細胞表面への蛍光CD30-Fcの結合が阻害された。このアッセイの結果を表6に示す。両アッセイ（結合および遮断）において、CD30Lに結合し、CD30との相互作用を遮断する抗体である対照被験物質の抗CD30L参照1抗体（配列番号768の重鎖と配列番号769の軽鎖を含む。Ref1）よりも、抗CD30L抗体の被験物質は、改善（例えば、より低いEC50値およびより低いIC50値）を示した。

10

【0313】

実施例4：ヒト初代細胞に結合する抗CD30L抗体

末梢血単核細胞（PBMC）は、潰瘍性大腸炎（UC）およびクローン病（CD）の患者から新たに採取された全血から従来の密度勾配遠心分離法によって単離された。初代リンパ球に対してCD30Lの発現を誘導するために、単離細胞を、Phorbol 12-ミリスチン酸塩 13-酢酸塩（PMA）およびイオノマイシンを用いて一晩刺激した。翌日、対照として維持された非刺激細胞とともに刺激細胞を収集し、洗浄し、蛍光標識抗CD30L抗体またはアイソタイプ対照の濃度を上げながら（0.001nM～60nM）、氷上でインキュベートした。洗浄して非結合抗体を除去した後、細胞をパラホルムアルデヒド溶液中で固定し、フローサイトメトリーにより分析して、細胞表面の抗体結合を定量化した。このアッセイの典型的な結果を、表7に示す。

20

【0314】

【表8】

表7：PMA/イオノマイシンで刺激されたUC患者およびCD患者の初代リンパ球への結合				
抗体 クローン	患者1 (CD、#04-021) 結合EC ₅₀ (nM)	患者2 (UC、#03-041) 結合EC ₅₀ (nM)	患者3 (UC、#02-180) 結合EC ₅₀ (nM)	患者4 (CD、#01-051) 結合EC ₅₀ (nM)
Ref1（配列 番号768の HC、および 配列番号 769のLC）	3.63	3.12	3.07	2.82
1	7.45	5.43	5.57	4.53
2	2.40	1.55	1.71	1.72

30

【0315】

実施例5：追加の抗CD30L抗体の作製および特定

CD30Lに特異的に結合し、CD30-CD30L相互作用を遮断し、CD30L介在性のCD30シグナル伝達を遮断することができる、追加のCDR配列を含む追加の抗体配列を特定するために、複数の追加の抗体作製および特定を独立して実施した。三つの異なる、独立して構築され、ヒト化されたマウス系統（#1、#2、または#3）を、抗体作製に使用した。マウス系統のうち二つ（#2または#3）は、抗体多様性が最大化するように設計された。すべてのマウスに、ヒトCD30L発現細胞（ヒトCD30Lを発現するようにトランスフェクトされたB16細胞株）、ヒトCD30LをコードするDNA、および組換えヒトCD30Lタンパク質を接種した。免疫化を開始した後の特定の時点で、マウスの血清を、ヒトCD30L、カニクイザルCD30L、およびマウスCD30Lに対する反応性についてスクリーニングした。強力な力価を有するマウスのB細胞を、BEACON機器にインポートして、単一B細胞スクリーニングを行った。BEAC

40

50

ONスクリーニングは、ヒトおよびカニクイザルの種交差反応性およびオンセル（o n c e l l）標的結合を呈したCD30L遮断抗体を特定することを目的とした。

【0316】

BEACONスクリーニングからのB細胞をマルチウェルプレートにエクスポートして、VHおよびVLの配列解析を行い、組み換え抗体を作製した。精製された組換え抗体を、組換えヒトCD30L、カニクイザルCD30L、およびマウスCD30L、ならびにヒトおよびカニクイザルのCD30Lを発現する細胞への結合について試験した（表8）。さらに、CD30へのCD30Lの結合を遮断する各抗体の能力が試験された。簡潔に述べると、個々の抗ヒトバイオセンサーに精製IgG（10μg/mLに標準化）をローディングし、各バイオセンサーについてベースラインを測定した。バイオセンサーは、ピオチンおよびポリクローナルh u I g Gで飽和され、ベースラインが測定された。次いで、ローディングされたバイオセンサーにCD30Lを結合させ、結合速度を測定した。バイオセンサーを緩衝液ウェルに移動させ、解離速度を測定した。バイオセンサーにCD30Lを再ローディングし、CD30を含むウェルに移動させた。CD30の結合は、バックグラウンド（0.15）を超える相対単位の増加を生じさせ、非遮断型抗体クローンを示すものである。

【0317】

【表9-1】

表8. 精製された組み換え抗体は、CD30Lに結合し、CD30と競合する

クローン ID	マウス 系統	rhCD30L (+)ELISA	rcyCD30L (+)ELISA	rmCD30L (+)ELISA	hCD30L B16(+) フロー	親(-) フロー	rhCD30L: rhCD30 遮断
62	#1	0.555	0.332	0.047	4826784	11596	0.0557
86	#1	1.435	0.748	0.045	4493586	11572	0.0631
87	#1	0.051	0.057	0.045	10958	10992	結合なし
88	#1	0.283	0.109	0.045	1052602	10999	0.0547
89	#1	0.449	0.146	0.058	1984901	11095	0.0532
90	#1	1.641	0.798	0.046	5997151	11468	0.068
63	#1	1.871	0.724	0.046	6070933	11113	0.0592
91	#1	0.268	0.104	0.044	1051940	10786	0.0547
92	#1	0.251	0.057	0.045	47034	10869	0.0642
93	#1	0.144	0.066	0.045	234134	11002	結合なし
94	#1	0.982	0.245	0.059	4535943	11254	0.0551
95	#1	0.866	0.262	0.045	1503954	11012	0.053
96	#1	0.048	0.057	0.046	12183	11785	結合なし
97	#1	0.05	0.055	0.055	13077	11219	結合なし

【0318】

10

20

30

40

50

【表 9 - 2】

64	#1	2.041	0.951	0.049	5667300	11683	0.0633
98	#1	0.049	0.056	0.048	35192	11365	結合なし
99	#1	0.048	0.055	0.049	11119	11472	結合なし
65	#1	1.966	1.378	0.047	6913949	11367	0.0522
100	#1	0.049	0.055	0.048	10750	11549	結合なし
66	#1	2.047	0.056	0.045	19034	11297	0.2575
101	#1	0.052	0.055	0.046	10757	11622	結合なし
67	#1	2.352	0.089	0.046	197523	11267	0.2053
68	#2 or #3	1.707	0.867	0.044	5578433	10925	0.055
102	#2 or #3	0.412	0.231	0.045	2417049	11384	0.0697
69	#2 or #3	0.353	0.138	0.047	4929180	11328	0.2273
103	#2 or #3	0.05	0.058	0.049	11442	10952	結合なし
70	#2 or #3	1.514	0.709	0.046	6946359	12003	0.0687
104	#2 or #3	0.238	0.065	0.047	774533	11524	0.0394
71	#2 or #3	1.733	0.855	0.046	5382299	11676	0.0529
72	#2 or #3	0.813	0.262	0.046	5242171	11521	0.0696
73	#2 or #3	0.634	0.169	0.045	4377595	11469	0.0646
74	#2 or #3	1.561	0.634	0.047	6843276	12458	0.0807
105	#2 or #3	0.048	0.058	0.048	10970	11632	結合なし
106	#2 or #3	0.051	0.056	0.046	11924	11608	結合なし
107	#2 or #3	0.049	0.057	0.05	10499	11162	結合なし
108	#2 or #3	0.048	0.081	0.051	13882	15347	結合なし
75	#2 or #3	1.177	0.349	0.044	5907158	11251	0.0739
76	#1	1.665	0.494	0.045	5656499	11271	0.0684
77	#1	1.74	0.96	0.05	5186725	11680	0.0926
78	#1	1.545	0.972	0.049	6565681	11228	0.0959
79	#1	1.464	0.538	0.05	6388847	11415	0.0718
109	#1	1.762	0.703	0.055	6506456	10919	0.0749

10

20

30

40

【 0 3 1 9 】

50

【表 9 - 3】

80	#1	0.941	0.475	0.048	8301813	12058	0.0635
110	#1	1.952	0.999	0.051	6507107	11209	0.1115
81	#1	1.596	1.412	0.052	7156876	11429	0.2136
82	#1	1.408	0.982	0.048	8422953	11194	0.071
83	#1	1.855	1.214	0.049	6828103	11641	0.0855
84	#1	1.643	0.732	0.052	6810066	12542	0.0638
85	#1	1.03	0.283	0.067	5284859	12331	0.08

10

【0320】

強固なCD30L結合およびCD30遮断活性を有する抗体クローンのサブセット（クローン62～85）は、結合データおよび遮断データ、ならびにVHおよびVLの配列の検討事項に基づいて大規模生産に選択された。ヒトCD30Lへのアフィニティは、Carterra機器を使用して決定された（表9）。クローンの組み換え型遮断活性もELISA形式で評価された。当該ELISAにおいて、CD30Lがプレートに添加され、続いてCD30、および抗体クローンの反応用量が添加された。そのようなELISAアッセイで決定されたクローンのIC50を、表9に示す。クローンは、機能性アッセイでも試験された。簡潔に述べると、細胞表面で発現され、または組換え可溶型で発現されたCD30Lに結合されたとき、CD30+Karpas299（K299）細胞は、上清中にIL-8を放出する。インターロイキン8は、マクロファージ、および例えば上皮細胞などの他の細胞型によって産生されるケモカインであり、炎症および／または免疫反応を活性化する機能がある。したがって、CD30-CD30Lの相互作用を中和するようにCD30Lに結合するモノクローナル抗体は、IL-8放出の阻害を検出する機能性アッセイを使用して特定することができる。デュアル細胞のIL-8放出アッセイは、ヒトCD30を内因性に発現するK299細胞、およびB16-huCD30Lを用いて開発された（デュアル細胞アッセイ）。CD30L介在性CD30シグナル伝達を阻害する、または遮断する各被験クローンの能力を表9に示す。表中、「++」は、デュアル細胞アッセイにおいてIL-8放出を完全に遮断したことを示し、「+」は、デュアル細胞アッセイにおいてIL-8放出を阻害したことを示し、「-」は、組み換えCD30-CD30L結合を阻害または遮断したにもかかわらず、デュアル細胞アッセイにおいてIL-8放出を阻害しなかったことを示す。図1A～1Eは、表9の基となった、デュアル細胞IL-8放出アッセイ、huCD30L B16フローアッセイ、および結合／遮断ELISAにおけるCD30L抗体の用量反応を示す。

20

30

【0321】

40

50

【表 10】

表 9. 選択した抗 CD 30 L 抗体の特徴解析

クローンID	KD (Carterra)	組み換え遮断 ELISA (IC50 nM)	デュアル細胞 アッセイ
62	8.77E-09	5.936	-
63	1.85E-09	3.178	+
64	1.57E-09	3.174	+
65	1.52E-09	3.66	+
66	4.23E-10	12.25	-
67	1.15E-09	12.02	-
68	1.59E-08	3.658	-
69	4.83E-09	3.195	NA
70	2.83E-10	4.192	-
71	2.07E-08	3.576	-
72	4.72E-09	4.045	-
73	7.41E-09	4.791	-
74	3.58E-10	3.712	-
75	3.19E-09	3.394	-
76	5.57E-10	1.669	-
77	4.16E-10	2.716	-
78	3.13E-10	11.76	-
79	8.57E-10	2.023	NA
80	3.54E-09	2.739	++
81	1.37E-07	2.763	NA
82	5.59E-10	3.508	+
83	1.94E-10	3.742	-
84	3.23E-10	4.604	-
85	1.22E-08	6.375	-

【0322】

上記の実施例（実施例 1～5）をまとめると、少なくとも三つの異なるヒト化マウス系統が免疫化され、複数の独立した抗体作製および特定が異なる時点で実施され、そして少なくとも 110 個の抗体が作製され、試験された。試験された 110 個の抗 CD 30 L 抗体クローンのうち、110 個のクローンの大部分が CD 30 L に結合し、110 個のクローンの大部分が CD 30 - CD 30 L 組み換えタンパク質結合を遮断した（表 2～9 を参照）。110 個のクローンのうち、7 個のクローン（クローン 1、2、63～65、80 および 82）が、CD 30 L 介在性 CD 30 シグナル伝達、例えば、CD 30 L 介在性 IL-8 放出を遮断または阻害した（表 5、6、および 9 を参照）。

【0323】

実施例 6：CD 30 L への結合、および CD 30 L 介在性 CD 30 シグナル伝達の遮断／阻害に関する構造決定因子

上記に示されるように、少なくとも三つの異なるマウス系統を用いた複数の抗体作製および特定のなかで 110 個のクローンが作製され、その大部分が、組換え CD 30 L および細胞表面 CD 30 L への強固な結合、ならびに組換え CD 30 - CD 30 L 結合の遮断／阻害を示した。多様な抗体作製および特定、ならびにバックグラウンドに由来する、多

数のクローンが得られたが、7個の抗CD30L（クローン1、2、63～65、80および82）が、CD30-CD30L組み換えタンパク質の相互作用を遮断／阻害し、デュアル細胞アッセイにおいてCD30L介在性CD30シグナル伝達を機能的に遮断／阻害した。したがって、結合および機能的遮断の能力を付与する当該7クローンの構造（例えばアミノ酸配列などの一次構造を含む）の特徴が決定された。クローンを配列解析し、7クローンのCDR配列を、Kabat、Chothia、AbM、Contact、IMGT、およびAhoナランピングスキームに従って特定した。6つのCDR（CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3）の各々をアライメントし、それらすべてに共通する配列および配列の特徴を決定した。当該配列および特徴は、CD30-CD30L組み換えタンパク質の相互作用を遮断／阻害し、デュアル細胞アッセイにおいてCD30L介在性CD30シグナル伝達を遮断／阻害する、それらの共通能力の決定因子である可能性がある。表10～16に示されるように、異なるマウスならびに異なる抗体作製および特定に由来するにもかかわらず、当該7クローンの対応するCDR配列は、特定の位置の同一の残基で良くアライメントされ、他の位置では変異の保存があったことから、これらの保存配列の特徴が、CD30-CD30L組み換えタンパク質相互作用を遮断／阻害し、デュアル細胞アッセイにおいてCD30L介在性CD30シグナル伝達を機能的に遮断／阻害する共通能力に寄与したことが示唆される。

そこで、6つのCDR（CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3）のそれぞれのコンセンサス配列を、表10～16に示されるようにクローンに基づいて確立し、共通の配列特徴を得た。この特徴が、CD30-CD30L組み換えタンパク質の相互作用を遮断／阻害し、デュアル細胞アッセイにおいてCD30L介在性CD30シグナル伝達を遮断／阻害する、それらの共通能力の決定因子である可能性がある。表10～16の各々において、コンセンサス__1配列は、クローン1、2、および80に共通の配列特徴を示している。当該配列特徴は、CD30-CD30L組み換えタンパク質の相互作用、およびデュアル細胞アッセイにおけるCD30L介在性CD30シグナル伝達の両方を完全に遮断した。コンセンサス__2配列は、クローン1、2、63～65、80および82に共通の配列特徴を示している。当該配列特徴は、CD30-CD30L組み換えタンパク質の相互作用を遮断／阻害し、デュアル細胞アッセイにおいてCD30L介在性CD30シグナル伝達を機能的に遮断／阻害した。

【0324】

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 1】

表 10 Kabat ナンバリングに基づく、クローン 1、2、63～65、80 および 82 のアライメントならびにコンセンサス配列 (該当する場合、CDR 配列にスペースを挿入して、アライメントを示した。図 1 に示されるように、表中、「++」は、デュアル細胞アッセイにおける IL-8 放出の完全な遮断を示し、「+」は、デュアル細胞アッセイにおける IL-8 放出の阻害を示す)。

クローン ID/ コンセンサス	CDR-H1	CDR-H2	CDR-H3	CDR-L1	CDR-L2	CDR-L3	機能的 遮断
1 (生殖細胞系 列化)	GYWS (配列番号 107)	YI FYSGYTKYNPSLKS (配列 番号 147)	DR W D F DY (配列 番号 187)	RASQGIKNNLG (配列番号 307)	AESSLQS (配列番号 347)	LQDFNYPYT (配列番号 387)	++
2 (生殖細胞系 列化)	DYAMH (配列番号 117)	GI S WRSNGIGVADSVKG (配列 番号 157)	DKGIGFNWTEGF DY (配列 番号 197)	RASQGISNHLA (配列番号 317)	AASSLQS (配列番号 357)	QQVVTYPLT (配列番号 397)	++
80	SYDMH (配列番号 482)	SI G I GGDYTPGCVKG (配列 番号 520)	GEWDLWY FMDV (配列 番号 545)	RASQGISSWLA (配列番号 570)	AASSLQS (配列番号 595)	QQANSFPLT (配列番号 620)	++
63	SYSMN (配列番号 467)	YI S SSSSTIYDADSVKG (配列 番号 492)	EAYPGYYN YMDV (配列 番号 530)	RASQSISSRLA (配列番号 555)	KASNLKS (配列番号 580)	QQVNSYSRT (配列番号 605)	+
64	NYAMT (配列番号 472)	AI S GFGGSTYVADSVKG (配列 番号 497)	D HDYYA F DY (配列 番号 535)	RASQSISSVYN (配列番号 560)	AVSSLQS (配列番号 585)	QQSYSTPYT (配列番号 610)	+
65	NYAMT (配列番号 477)	AI S GYGGSTYVAASVKG (配列 番号 515)	D HDYYA F DY (配列 番号 540)	RASQSISSVYN (配列番号 565)	SASSLQS (配列番号 590)	QQSYSTPYT (配列番号 615)	+
82	NAHMS (配列番号 487)	RIKSKTYGGTTDYAAPVKG (配列 番号 525)	DPWVYVWNY FMDV (配列 番号 550)	RASQGIKNNVLA (配列番号 575)	AASTLQS (配列番号 600)	QNVFSVPLT (配列番号 625)	+
Kabat に基づく コンセンサス _1	X1-Y-X2-X3-X4、 式中、X1 は、G、D または S であり、 X2 は、Y、A または D であり、X3 は、W または W であり、 おおよび X4 は、S ま たは H である (配列 番号 712)。	X1-T-X2-X3-X4-X5-G-X6- X7-X8-Y-X9-X10-S-X11-K- X12、式中、X1 は、Y、G、ま たは S であり、X2 は、S、G、 F、W、または I であり、X3 は、 F、W、または I であり、X4 または W であり、 おおよび X4 は、S ま たは H である (配列 番号 712)。	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7- W-X8-X9-X10-X11-F-X12- D-X13、式中、X1 は、D ま たは無しであり、X2 は、 R、K、または G であり、 X3 は、G、E、または無し であり、X4 は、I、W、ま たは無しであり、X5 は、 G、D、または無しであ り、X6 は、F、L、または 無しであり、X7 は、N、 X8 は、N、A、または P であり、X9 は、おおよび X10 は、P、 D、または G であり、X11 は、	R-A-S-Q-G-I-X1-X2-X3- L-X4、式中、X1 は、R ま たは S であり、X2 は、N ま たは S であり、X3 は、N、 H または W であり、おおよ び X4 は、G または A である (配列番号 744)。	A-X1-S-S-L-Q-S、 式中、X1 は、A また は E である (配列番 号 752)。	X1-Q-X2-X3-X4-X5-P- X6-T、式中、X1 は、L または Q であり、X2 は、D、Y、または A で あり、X3 は、F、V、ま たは N であり、X4 は、 N、T、または S であ り、X5 は、Y または F で あり、X6 は、Y または L である (配列番号 760)。	

【0 3 2 5】

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 2】

Kābatに基づく コンセンサス 2	X1-X2-X3-X4-X5、 式中、X1は、G、 D、N、またはSで あり、X2は、Yま たはAであり、X3 は、Y、A、S、W、 またはDであり、 X4は、WまたはMで あり、およびX5 は、N、T、Sまた はHである(配列番 号713)・	X1-L-X2-X3-X4-X5-X6- X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13- X14-K-X15、式中、X1は、 Y、G、S、AまたはRであり、 X2は、S、G、または無しで あり、X3は、F、W、I、S、G またはTであり、X4は、Y、 R、S、F、または無しであ り、X5は、GまたはSであ り、X6は、GまたはSであ り、X7は、Y、N、D、Tまた はSであり、X8は、TまたはI であり、X9は、K、G、Y、ま たはDであり、X10は、Yまた はDであり、X11は、N、A、 またはPであり、およびX12 は、P、D、G、またはAであ り、X13は、SまたはPであ り、X14は、LまたはVであ り、およびX15は、SまたはG である(配列番号725)。	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7- X8-X9-X10-X11-X12-X13- X14-D-X15、式中、X1 は、Dまたは無しであ り、X2は、R、K、G、P、 または無しであり、X3 は、G、E、W、または無 しであり、X4は、I、W、 A、N、または無しであ り、X5は、G、D、Y、ま たは無しであり、X6は、 F、L、P、H、V、または L、G、D、または無しで あり、X8は、WまたはYで あり、X9は、N、Y、また は無しであり、X10は、 Y、A、または無しであ り、X11は、D、E、N、ま たは無しであり、X12 は、Gまたは無しであ り、X13は、FまたはYで あり、X14は、Mまたは無 しであり、およびX15 は、YまたはVである(配 列番号737)。	R-A-S-Q-X1-I-X2-X3-X4- L-X5、式中、X1は、G、 S、またはDであり、X2 は、R、S、またはNであ り、X3は、NまたはSであ り、X4は、N、H、W、R、 またはYであり、および X5は、G、A、またはNで ある(配列番号745)。	X1-X2-S-X3-L-X4- S、式中、X1は、 A、K、またはSであ り、X2は、A、E、 またはVであり、X3 は、S、N、またはT であり、およびX4 は、QまたはEであ る(配列番号753)。	X1-Q-X2-X3-X4-X5-X6- X7-T、式中、X1は、L は、D、Y、A、またはS であり、X3は、F、V、 N、またはYであり、X4 は、N、T、またはSで あり、X5は、Y、F、 T、またはVであり、X6 は、PまたはSであり、 X7は、Y、LまたはRで ある(配列番号761)。
	LまたはVであり、およびX12 は、SまたはGである(配列番 号724)。	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7- X8-X9-X10-X11-X12-X13- X14-D-X15、式中、X1 は、Dまたは無しであ り、X2は、R、K、G、P、 または無しであり、X3 は、G、E、W、または無 しであり、X4は、I、W、 A、N、または無しであ り、X5は、G、D、Y、ま たは無しであり、X6は、 F、L、P、H、V、または L、G、D、または無しで あり、X8は、WまたはYで あり、X9は、N、Y、また は無しであり、X10は、 Y、A、または無しであ り、X11は、D、E、N、ま たは無しであり、X12 は、Gまたは無しであ り、X13は、FまたはYで あり、X14は、Mまたは無 しであり、およびX15 は、YまたはVである(配 列番号737)。	R-A-S-Q-X1-I-X2-X3-X4- L-X5、式中、X1は、G、 S、またはDであり、X2 は、R、S、またはNであ り、X3は、NまたはSであ り、X4は、N、H、W、R、 またはYであり、および X5は、G、A、またはNで ある(配列番号745)。	X1-X2-S-X3-L-X4- S、式中、X1は、 A、K、またはSであ り、X2は、A、E、 またはVであり、X3 は、S、N、またはT であり、およびX4 は、QまたはEであ る(配列番号753)。	X1-Q-X2-X3-X4-X5-X6- X7-T、式中、X1は、L は、D、Y、A、またはS であり、X3は、F、V、 N、またはYであり、X4 は、N、T、またはSで あり、X5は、Y、F、 T、またはVであり、X6 は、PまたはSであり、 X7は、Y、LまたはRで ある(配列番号761)。	

【 0 3 2 6 】

表 1 1 Ch o t h i a ナンバリングに基づく、クローン 1、2、6 3 ~ 6 5、8 0 および 8 2 のアライメントならびにコンセンサス配列 (該当する場合、CDR 配列にスペースを挿入して、アライメントを示した。図 1 に示されるように、表中、「++」は、デュアル細胞アッセイにおける I L - 8 放出の完全な遮断を示し、「+」は、デュアル細胞アッセイにおける I L - 8 放出の阻害を示す)。

クローン ID/ コンセンサス	CDR-H1	CDR-H2	CDR-H3	CDR-L1	CDR-L2	CDR-L3	機能的遮断
1 (生殖細胞系列化)	GGISGYY (配列番号 105)	FVSGY (配列番号 145)	DR W D F DY (配列番号 185)	RASQGIHNLG (配列番号 305)	AESSLAS (配列番号 345)	LQDFNPPYT (配列番号 385)	++
2 (生殖細胞系列化)	GFNFDDY (配列番号 115)	S WRSGN (配列番号 155)	DKGIGFNNVEGF DY (配列番号 195)	RASQGISNHLA (配列番号 315)	AASSLAS (配列番号 355)	QQYVTVPLT (配列番号 395)	++
80	GFTFSSY (配列番号 480)	G I GGD (配列番号 518)	GEWLLWY (配列番号 543)	RASQGISSWLA (配列番号 568)	AASSLAS (配列番号 593)	QQANSPLT (配列番号 618)	++
63	GFNFSSY (配列番号 465)	S SSSST (配列番号 490)	EAPGVYNN YMDV (配列番号 528)	RASQSISSRLA (配列番号 553)	KASNLES (配列番号 578)	QQVNSYSRT (配列番号 603)	+
64	GFTFSNY (配列番号 470)	S GFSGS (配列番号 495)	D HDVYA F DY (配列番号 533)	RASQSISSVLN (配列番号 558)	AVSSLAS (配列番号 583)	QQSYSTPYT (配列番号 608)	+
65	GFTFSNY (配列番号 475)	S GYGGS (配列番号 513)	D HDVYA F DY (配列番号 538)	RASQINSVLN (配列番号 563)	SASSLAS (配列番号 588)	QQSYSTPYT (配列番号 613)	+
82	GITFSNA (配列番号 485)	KSKTYGGT (配列番号 523)	DPTNNVNNY FMDV (配列番号 548)	RASQDIRVLA (配列番号 573)	AASTLAS (配列番号 598)	QNYFSVPLT (配列番号 623)	+
Chothia に基づくコンセンサス_1	G-X1-X2-X3-X4-X5-Y、式中、X1は、G または F であり、X2 は、S、N、または T であり、X3 は、I または F であり、X4 は、S または D であり、および X5 は、G、D、または S である (配列番号 714)。	X1-X2-X3-X4-G-X5、式中、X1 は、S、G、または無しであり、X2 は、F、W、または I であり、X3 は、Y、R、または無しであり、X4 は、S または G であり、および X5 は、Y、N、または D である (配列番号 726)。	W-X8-X9-X10-X11-F-X12-D-X13、式中、X1 は、D または無しであり、X2 は、R、K、または G であり、X3 は、G、E、または無しであり、X4 は、I、W、または無しであり、X5 は、G、D、または無しであり、X6 は、F、L、または無しであり、X7 は、N、L、または無しであり、X8 は、N、Y、または無し	R-A-S-Q-G-T-X1-X2-X3-L-X4、式中、X1 は、R または S であり、X2 は、N または S であり、X3 は、N、H または W であり、および X4 は、G または A である (配列番号 744)。	A-X1-S-S-L-Q-S、式中、X1 は、A または E である (配列番号 752)。	X1-Q-X2-X3-X4-X5-P-X6-T、式中、X1 は、L または Q であり、X2 は、D、Y、または A であり、X3 は、F、V、または N であり、X4 は、N、T、または S であり、X5 は、Y または F であり、X6 は、Y または L である (配列番号 760)。	

【表 1 2 - 2】

Chothialに基 づくコンセ ンサス_2	G-X1-X2-X3-X4- X5-X6、式中、X1 は、G、FまたはI であり、X2は、 S、N、T、またはM であり、X3は、I またはFであり、 X4は、SまたはDで あり、X5は、G、 D、S、またはNで あり、およびX6 は、VまたはAであ る(配列番号 715)。	X1-X2-X3-X4- X5-X6、式中、X1 は、G、FまたはI であり、X2は、 W、G、S、I、また はTであり、X3は、 Y、R、S、F、また は無しであり、X4 は、SまたはGであ り、X5は、Gまたは Sであり、およびX6 は、V、N、D、T、 またはSである(配 列番号727)。	X1-X2-X3-X4-X5-X6、 式中、X1は、 S、G、または無し であり、X2は、F、 W、G、S、I、また はTであり、X3は、 Y、R、S、F、また は無しであり、X4 は、SまたはGであ り、X5は、Gまたは Sであり、およびX6 は、V、N、D、T、 またはSである(配 列番号727)。	R-A-S-Q-X1-T-X2-X3- X4-L-X5、式中、X1は、 G、S、またはDであり、 X2は、R、S、またはNで あり、X3は、NまたはS であり、X4は、N、H、 W、R、またはVであり、 またはNである(配列番号 745)。	X1-X2-S-X3-L-X4- S、式中、X1は、 A、K、またはSで あり、X2は、A、 E、またはVであ り、X3は、S、N、 またはTであり、 またはTである(配列 番号753)。	X1-Q-X2-X3-X4-X5- X6-X7-T、式中、X1 は、LまたはQであ り、X2は、D、Y、A、 またはSであり、X3 は、F、V、N、または Yであり、X4は、N、 T、またはSであり、 X5は、Y、F、T、また はVであり、X6は、P またはSであり、X7 は、Y、LまたはRであ る(配列番号761)。
------------------------------	---	---	---	--	--	--

【 0 3 2 8】

10

20

30

40

50

【表 1 3 - 1】

表 1 2 A b M ナンパリングに基づく、クローン 1、2、6 3 ~ 6 5、8 0 および 8 2 の アライメントならびにコンセンサス配列 (該当する場合、CDR 配列にスペースを挿入して、アライメントを示した。図 1 に示されるように、表中、「++」は、デュアル細胞アッセイにおける I L - 8 放出の完全な遮断を示し、「+」は、デュアル細胞アッセイにおける I L - 8 放出の阻害を示す)。

クローン ID/ コンセンサス	CDR-H1	CDR-H2	CDR-H3	CDR-L1	CDR-L2	CDR-L3	機能的遮断
1 (生殖細胞系 列化)	GGISGYYWS (配列番号 106)	YI FYSGYTK (配列番号 146)	DR W D F DY (配列番号 186)	RASQGRNNLG (配列番号 306)	AESSLQS (配列番号 346)	LQDFNVPYT (配列番号 386)	++
2 (生殖細胞系 列化)	GFNFDDYAMH (配列番号 116)	GI S WRSNTG (配列番号 156)	DKGIGFNWVEGF DY (配列番号 196)	RASQGISNHLA (配列番号 316)	AASSLQS (配列番号 356)	QQIVTVPLT (配列番号 396)	++
80	GFTFSSYDMH (配列番号 481)	SI G I GDDTY (配列番号 519)	GEWDLWY FMDV (配列番号 544)	RASQGISSWLA (配列番号 569)	AASSLQS (配列番号 594)	QQANSEPLT (配列番号 619)	++
63	GFMFSSYSMN (配列番号 466)	YI S SSSSTIV (配列番号 491)	EAPGYYN YMDV (配列番号 529)	RASQSISSRLA (配列番号 554)	KASNLQS (配列番号 579)	QQINYSRT (配列番号 604)	+
64	GFTFSNVAMT (配列番号 471)	AI S GFGGSTY (配列番号 496)	D HDYYA F DY (配列番号 534)	RASQSISSYLN (配列番号 559)	ANSSLQS (配列番号 584)	QQSYSTPYT (配列番号 609)	+
65	GFTFSNVAMT (配列番号 476)	AI S GYGGSTY (配列番号 514)	D HDYYA F DY (配列番号 539)	RASQSISSYLN (配列番号 564)	SASSLQS (配列番号 589)	QQSYSTPYT (配列番号 614)	+
82	GITFSNAWMS (配列番号 486)	RIKSKTVGGTTD (配列番号 524)	DPWYVYVNY FMDV (配列番号 549)	RASQDIRNYLA (配列番号 574)	AASTLQS (配列番号 599)	QNVFSVPLT (配列番号 624)	+
AbM に基づく コンセンサス _1	G-X1-X2-X3-X4-X5-Y- X6-X7-X8、式中、X1 は、G または F であり、 X2 は、S、N、または T であり、 X3 は、I または F であり、 X4 は、S または F であり、 X5 は、G、D、または S であり、 X6 は、 Y、A、または D であり、 X7 は、W または M であり、 および X8 は、S または H である (配列番号 716)。	X1-I-X2-X3-X4-X5- G-X6-X7-X8、式中、X1 は、Y、G、または S であり、 X2 は、S、G、または F であり、 X3 は、 F、W、または I であり、 X4 は、Y、R、または H であり、 X5 は、G または S であり、 X6 は、Y、 N、または D であり、 X7 は、 T または I であり、 X8 は、K、G、または Y である (配列番号 728)。	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-W- X8-X9-X10-X11-F-X12-D- X13、式中、X1 は、D または 無しであり、X2 は、R、K、 または G であり、X3 は、G、 E、または無しであり、X4 は、I、W、または無しであり、 X5 は、G、D、または無し であり、X6 は、F、L、ま たは無しであり、X7 は、 N、L、または無しであり、 X8 は、N、Y、または無し あり、X9 は、Y、または無し であり、X10 は、D、E、	R-A-S-Q-G-I-X1-X2-X3- L-X4、式中、X1 は、R ま たは S であり、X2 は、N ま たは S であり、X3 は、N、 H または W であり、および X4 は、G または A である (配列番号 744)。	A-X1-S-S-L-Q-S、 式中、X1 は、A ま たは E である (配列 番号 752)。	X1-Q-X2-X3-X4-X5-P- X6-T、式中、X1 は、L または Q であり、X2 は、D、Y、または A であり、 X3 は、F、V、 または N であり、X4 は、N、T、または S であり、 X5 は、Y または F であり、X6 は、Y ま たは L である (配列番号 760)。	

【表 1 3 - 2】

AbMに基づく コンセンサス _2	G-X1-X2-X3-X4-X5-X6- X7-X8-X9、式中、X1 は、G、FまたはIであ り、X2は、S、N、Tまた はMであり、X3は、Iま たはFであり、X4は、S またはDであり、X5は、 G、D、SまたはNであ り、X6は、YまたはAで あり、X7は、Y、A、D、 SまたはWであり、X8 は、WまたはMであり、 およびX9は、S、H、Nま たはTである (配列番号 717)。	X1-I-X2-X3-X4-X5- X6-X7-X8-X9、式中、X1 は、Y、G、S、AまたはR であり、X2は、S、Gま たは無しであり、X3 は、F、W、I、S、Gまた はTであり、X4は、Y、 R、S、Fまたは無しであ り、X5は、GまたはSで あり、X6は、Y、N、 D、TまたはIであり、X8 は、X9は、K、G、YまたはD である (配列番号729)。	G-X1-X2-X3-X4-X5-X6- X7-X8-X9、式中、X1 は、G、FまたはIであ り、X2は、S、N、Tまた はMであり、X3は、Iま たはFであり、X4は、S またはDであり、X5は、 G、D、SまたはNであ り、X6は、YまたはAで あり、X7は、Y、A、D、 SまたはWであり、X8 は、WまたはMであり、 およびX9は、S、H、Nま たはTである (配列番号 717)。	R-A-S-Q-X1-I-X2-X3-X4- L-X5、式中、X1は、G、 S、またはDであり、X2 は、R、S、またはNであ り、X3は、NまたはSで あり、X4は、N、H、W、R、 またはVであり、および X5は、G、A、またはNで ある (配列番号745)。	X1-X2-S-X3-L-X4- S、式中、X1は、 A、K、またはSで あり、X2は、A、 E、またはVであ り、X3は、S、N、 またはTであり、 およびX4は、Qま たはEである (配列 番号753)。	X1-Q-X2-X3-X4-X5- X6-X7-T、式中、X1 は、LまたはQであ り、X2は、D、Y、A、 またはSであり、X3 は、F、V、N、または Yであり、X4は、N、 T、またはSであり、 X5は、Y、F、T、また はVであり、X6は、P またはSであり、X7 は、Y、LまたはRであ る (配列番号761)。		
-------------------------	--	---	--	--	---	---	--	--

【 0 3 3 0 】

10

20

30

40

50

表13 Contactナランピングに基づく、クローン1、2、63～65、80および82のアライメントならびにコンセンサス配列 (該当する場合、CDR配列にスペースを挿入して、アライメントを示した。図1に示されるように、表中、「++」は、デュアル細胞アッセイにおけるIL-8放出の完全な遮断を示し、「+」は、デュアル細胞アッセイにおけるIL-8放出の阻害を示す)。

クローンID/コンセンサス	CDR-H1	CDR-H2	CDR-H3	CDR-L1	CDR-L2	CDR-L3	機能的遮断
1(生殖細胞系列化)	SGYWS (配列番号108)	WGYI FVSGYTK (配列番号148)	AKDR W D F D (配列番号188)	RNNLGWY (配列番号308)	LLIYAESSLQ (配列番号348)	LQDFNYPY (配列番号388)	++
2(生殖細胞系列化)	DDYAMH (配列番号118)	WYSGI S WNSGNG (配列番号158)	AKDRGIGFWNVEGF D (配列番号198)	SNHLAWF (配列番号318)	SLIYAASSLQ (配列番号358)	QQVYTYPL (配列番号398)	++
80	SSYDMH (配列番号483)	WYSSI G I GGDYI (配列番号521)	AR GEWDLLWY FMD (配列番号546)	SSWLAWY (配列番号571)	LLIYAASSLQ (配列番号596)	QQANSFPL (配列番号621)	++
63	SSTSMN (配列番号468)	WYSYI S SSSSTIV (配列番号493)	TR EATPGYVN YMD (配列番号531)	SSRLAWY (配列番号556)	LLIYKASNL (配列番号581)	QQYNSYSR (配列番号606)	+
64	SNYAMT (配列番号473)	WYSAI S GFGGSTY (配列番号498)	AKD HDYVA F D (配列番号536)	SSYLNWY (配列番号561)	LLIYAVSSLQ (配列番号586)	QQSYSTPY (配列番号611)	+
65	SNYAMT (配列番号478)	WYSAI S GYGGSTY (配列番号516)	AKD HDYVA F D (配列番号541)	NSYLNWY (配列番号566)	LLIYASSSLQ (配列番号591)	QQSYSTPY (配列番号616)	+
82	SNAMMS (配列番号488)	WYGRIKSTYGGTTD (配列番号526)	TTDPPWNVVNY FMD (配列番号551)	RNYLAWY (配列番号576)	LLIYVAASTLQ (配列番号601)	QNYFSNPL (配列番号626)	+
Contactに基づくコンセンサス_1	X1-X2-Y-X3-X4-X5、式中、X1は、SまたはDであり、X2は、G、DまたはSであり、X3は、V、AまたはDであり、X4は、WまたはMであり、X5は、SまたはHである(配列番号718)。	W-X1-X2-X3-I-X4-X5-X6-X7-G-X8-X9-X10、式中、X1は、IまたはVであり、X2は、GまたはSであり、X3は、Y、GまたはSであり、X4は、S、GまたはAであり、X5は、F、WまたはIであり、X6は、Y、Rまたは無しであり、X7は、GまたはSであり、X8は、Y、NまたはIであり、X9は、TまたはDであり、X10は、K、GまたはYである(配列番号730)。	A-X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-W-X9-X10-X11-X12-F-X13-D、式中、X1は、KまたはRであり、X2は、Dまたは無しであり、X3は、R、KまたはGであり、X4は、G、Eまたは無しであり、X5は、I、Wまたは無しであり、X6は、G、Dまたは無しであり、X7は、F、Lまたは無しであり、X8は、N、Lまたは無しであり、X9は、N、Yまたは無しであり、X10は、Yまたは無しであり、X11は、D、Eまたは無しであり、X12は、Gまたは無しであり、およびX13は、Mまたは無しである(配列番号738)。	X1-X2-X3-L-X4-W-X5、式中、X1は、RまたはSであり、X2は、NまたはSであり、X3は、N、HまたはWであり、X4は、GまたはAであり、およびX5は、YまたはFである(配列番号746)。	X1-L-I-Y-A-X2-S-S-L-Q、式中、X1は、LまたはSであり、およびX2は、AまたはEである(配列番号754)。	X1-Q-X2-X3-X4-X5-P-X6、式中、X1は、LまたはQであり、X2は、D、YまたはAであり、X3は、F、VまたはNであり、X4は、N、TまたはSであり、X5は、YまたはFであり、X6は、YまたはIである(配列番号762)。	

【表 1 4 - 2】

Contactに基づくコンセンサス_2	X1-X2-X3-X4-X5- X6、式中、X1は、 SまたはDであり、 X2は、G、D、Nま たはSであり、X3 は、YまたはAであ り、X4は、Y、A、 S、WまたはDであ り、X5は、Wまた はMであり、およ びX6は、N、T、S またはHである(配 列番号719)。	W-X1-X2-X3-I-X4-X5- X6-X7-X8-X9-X10-X11、式 中、X1は、IまたはVであ り、X2は、GまたはSであ り、X3は、Y、G、S、Aま たはRであり、X4は、S、G または無しであり、X5 は、F、W、I、S、Gまたは Tであり、X6は、Y、R、 S、Fまたは無しであり、 X7は、GまたはSであり、 X8は、GまたはSであり、 X9は、Y、N、D、Tまたは Iであり、X10は、K、G、Y またはDである(配列番号 731)。	X1-X2-X3-X4-X5- X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14- X15-X16-D、式中、X1は、A またはTであり、X2は、K、R またはTであり、X3は、Dま たは無しであり、X4は、R、 K、G、Pまたは無しであり、 X5は、G、E、Wまたは無しで あり、X6は、I、W、A、Nま たは無しであり、X7は、G、 D、Yまたは無しであり、X8 は、F、L、P、H、Vまたは無 しであり、X9は、N、L、G、 Dまたは無しであり、X10 は、WまたはYであり、X11 は、N、Yまたは無しであ り、X12は、Y、Aまたは無し であり、X13は、D、E、Nま たは無しであり、X14は、G または無しであり、X15は、 FまたはYであり、およびX16 は、Mまたは無しである(配 列番号739)。	X1-X2-X3-L-X4-W- X5、式中、X1は、 R、SまたはNであ り、X2は、NまたはS であり、X3は、N、 H、W、RまたはVであり、X5 は、X4は、G、Aまた はNであり、および X5 YまたはFである (配列番号747)。	X1-L-X2-Y-X3-X4-S-X5- L-X6、式中、X1は、Iま たはSであり、X2は、Iま たはVであり、X3は、A、 KまたはSであり、X4は、 A、EまたはVであり、X5 は、S、NまたはTであ り、およびX6は、Qまた はEである(配列番号 755)。	X1-Q-X2-X3-X4-X5- X6-X7、式中、X1は、 LまたはQであり、X2 は、D、Y、AまたはS であり、X3は、F、 V、NまたはVであり、 X4は、N、TまたはSで あり、X5は、Y、F、T またはVであり、X6 は、PまたはSであ り、X7は、Y、Lまた はRである(配列番号 763)。
---------------------	---	--	---	--	---	--

【 0 3 3 2】

10

20

30

40

50

表 1 4 I M G T ナンバリングに基づく、クローン 1、2、6 3 ~ 6 5、8 0 および 8 2 のアライメントならびにコンセンサス配列 (該当する場合、CDR 配列にスペースを挿入して、アライメントを示した。図 1 に示されるように、表中、「++」は、デュアル細胞アッセイにおける I L - 8 放出の完全な遮断を示し、「+」は、デュアル細胞アッセイにおける I L - 8 放出の阻害を示す)。

クローン ID / コンセンサス	CDR-H1	CDR-H2	CDR-H3	CDR-L1	CDR-L2	CDR-L3	機能的遮断
1 (生殖細胞系列化)	GGISGGY (配列番号 109)	I F YSGYT (配列番号 149)	ARDR W D F DY (配列番号 189)	QGRNN (配列番号 309)	AE (配列番号 349)	LQDFNYPYT (配列番号 389)	++
2 (生殖細胞系列化)	GFNFDDYA (配列番号 119)	I S WRSQNI (配列番号 159)	AKDKGLGFNNVEGF DY (配列番号 199)	QGISH (配列番号 319)	AA (配列番号 359)	QQYVTVPLT (配列番号 399)	++
80	GFTFSSYD (配列番号 484)	I G I GGYT (配列番号 522)	AR GEWDLWY FMDV (配列番号 547)	QGISSW (配列番号 572)	AA (配列番号 597)	QQANSFPLT (配列番号 622)	++
63	GFNFSSYS (配列番号 469)	I S SSSSTI (配列番号 494)	TR EAYPGYYN YMDV (配列番号 532)	QSISSR (配列番号 557)	KA (配列番号 582)	QQVNSYSRT (配列番号 607)	+
64	GFTFSNYA (配列番号 474)	I S GFGGST (配列番号 499)	AKD HDYYA F DY (配列番号 537)	QSTISSY (配列番号 562)	AV (配列番号 587)	QQSYSTPYT (配列番号 612)	+
65	GFTFSNYA (配列番号 479)	I S GYGGST (配列番号 517)	AKD HDYYA F DY (配列番号 542)	QSINSY (配列番号 567)	SA (配列番号 592)	QQSYSTPYT (配列番号 617)	+
82	GTFNSAW (配列番号 489)	IKSKTYGGTT (配列番号 527)	TTDPWNVVNVY FMDV (配列番号 552)	QDIRVY (配列番号 577)	AA (配列番号 602)	QNVFSVPLT (配列番号 627)	+
I M G T に基づくコンセンサス 1	G-X1-X2-X3-X4-X5-Y-X6、式中、X1は、GまたはFであり、X2は、S、NまたはTであり、X3は、IまたはFであり、X4は、SまたはDであり、X5は、G、DまたはSであり、およびX6は、Y、AまたはDである (配列番号 720)。	I-X1-X2-X3-X4-G-X5-X6、式中、X1は、GまたはFであり、X2は、F、WまたはIであり、X3は、Y、RまたはSであり、X4は、GまたはDであり、X5は、V、NまたはDであり、およびX6は、TまたはIである (配列番号 732)。	A-X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-W-X9-X10-X11-X12-F-X13-D-X14、式中、X1は、Rであり、X2は、DまたはGであり、X3は、R、KまたはGであり、X4は、G、EまたはHであり、X5は、I、Wまたは無しであり、X6は、G、Dまたは無しであり、X7は、F、Iまたは無しであり、X8は、N、Lまたは無しであり、X9は、N、Yまたは無しであり、X10は、Yまたは無しであり、X11は、D、Eまたは無しであり、	Q-G-T-X1-X2-X3、式中、X1は、RまたはSであり、X2は、NまたはSであり、およびX3は、N、HまたはWである (配列番号 748)。	A-X1、式中、X1は、AまたはEである (配列番号 756)。	X1-Q-X2-X3-X4-X5-P-X6-T、式中、X1は、LまたはQであり、X2は、D、Y、またはAであり、X3は、F、V、またはNであり、X4は、N、T、またはSであり、X5は、YまたはFであり、X6は、YまたはLである (配列番号 760)。	

【表 15-2】

X12は、Gまたは無しであり、 X13は、Mまたは無しであり、 およびX14は、YまたはVである (配列番号740)。	X1-X2-X3-X4-X5-X6- X7、式中、X1は、S、Gま たは無しであり、X2は、 F、W、I、S、GまたはTで あり、X3は、Y、R、S、F または無しであり、X4 は、GまたはSであり、X5 は、GまたはSであり、X6 は、Y、N、D、TまたはS であり、およびX7は、T またはIである(配列番号 733)。	I-X1-X2-X3-X4-X5-X6- X7、式中、X1は、S、Gま たは無しであり、X2は、 F、W、I、S、GまたはTで あり、X3は、Y、R、S、F または無しであり、X4 は、GまたはSであり、X5 は、GまたはSであり、X6 は、Y、N、D、TまたはS であり、およびX7は、T またはIである(配列番号 733)。	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7- X8- X9-X10-X11-X12-X13-X14- X15-X16-D-X17、式中、X1 は、AまたはTであり、X2は、 K、RまたはTであり、X3は、D または無しであり、X4は、 R、K、G、Pまたは無しであ り、X5は、G、E、Wまたは無 しであり、X6は、I、W、A、N または無しであり、X7は、 G、D、Yまたは無しであり、 X8は、F、L、P、H、Vまたは 無しであり、X9は、N、L、 G、Dまたは無しであり、X10 は、WまたはVであり、X11 は、N、Yまたは無しであり、 X12は、Y、Aまたは無しであ り、X13は、D、E、Nまたは無 しであり、X14は、Gまたは無 しであり、X15は、FまたはY であり、X16は、Mまたは無 しであり、およびX17は、Yま たはVである(配列番号741)	Q-X1-I-X2-X3-X4、 式中、X1は、G、S またはDであり、X2 は、R、SまたはNで あり、X3は、Nまた はSであり、および X4は、N、H、W、R またはYである(配 列番号749)。	X1-X2、式中、X1 は、A、KまたはS であり、およびX2 は、A、EまたはV である(配列番号 757)。	X1-Q-X2-X3-X4-X5-X6- X7-T、式中、X1は、Lま たはQであり、X2は、 D、Y、A、またはSであ り、X3は、F、V、N、ま たはVであり、X4は、 N、T、またはSであり、 X5は、Y、F、T、または Vであり、X6は、Pま たはRであり、X7は、Y、L またはRである(配列番 号761)。
--	---	---	--	---	---	--

10

20

30

40

【 0 3 3 4 】

【表 16-1】

表 15 A h o ナンバリングに基づく、クローン 1、2、63～65、80 および 82 のアライメントならびにコンセンサス配列 (該当する場合、CDR 配列にスペースを挿入して、アライメントを示した。図 1 に示されるように、表中、「++」は、デュアル細胞アッセイにおける I L-8 放出の完全な遮断を示し、「+」は、デュアル細胞アッセイにおける I L-8 放出の阻害を示す)。

クローンID/ コンセンサス	CDR-H1	CDR-H2	CDR-H3	CDR-L1	CDR-L2	CDR-L3	機能的 遮断
1(生殖細胞系 列化)	VSGGSLGGY (配列番号 628)	I F YSGYTKYNPSLKSR (配列 番号642)	DR W D F D (配列 番号656)	ASQGI RNN (配列番号 670)	AESSLSQGVPSR (配列番号 684)	DFNNPY (配列番号 698)	++
2(生殖細胞系 列化)	ASGFNFDDYA (配列番号 629)	I S WRSNGNIGVADSVKGR (配列 番号643)	DRGLGFNNVIEGF D (配列 番号657)	ASQGISNH (配列番号 671)	AASSLSQGVPSR (配列番号 685)	VVTVPL (配列番号 699)	++
80	VSGTFSYD (配列番号 630)	I G I GGYTPYPCSVKGR (配列 番号644)	GENDLLWY FMD (配列 番号658)	ASQGISSW (配列番号 672)	AASSLSQGVPSR (配列番号 686)	ANSFPL (配列番号 700)	++
63	ASGFMFSSYS (配列番号 631)	I S SSSSTIYDADSVKGR (配列 番号645)	EAPGVYNN YMD (配列 番号659)	ASQSISSR (配列番号 673)	KANLESQGVPSR (配列番号 687)	VNYSR (配列番号 701)	+
64	ASGTFSSYA (配列番号 632)	I S GFGGSTIYADSVKGR (配列 番号646)	D HDVYA F D (配列 番号660)	ASQSISSY (配列番号 674)	AVSSLSQGVPSR (配列番号 688)	SVSTPY (配列番号 702)	+
65	ASGTFSSYA (配列番号 633)	I S GYGGSTIYAASVKGR (配列 番号647)	D HDVYA F D (配列 番号661)	ASQSIINSY (配列番号 675)	SASSLSQGVPSR (配列番号 689)	SVSTPY (配列番号 703)	+
82	VSGITFSNAW (配列番号 634)	IKSKTYGGTDTYAAPVKGR (配列 番号648)	DPWNNVNNY FMD (配列 番号662)	ASQDIRNY (配列番号 676)	AASTLSQGVPSR (配列番号 690)	VFSVPL (配列番号 704)	+
Ahoに基づく コンセンサス _1	X1-S-G-X2-X3-X4-X5- X6-Y-X7、式中、X1は、 VまたはAであり、X2 は、GまたはFであり、 X3は、S、NまたはTであ り、X4は、IまたはFであ り、X5は、SまたはD であり、X6は、G、Dま たはSであり、およびX7 は、Y、AまたはDである (配列番号722)。	I-X1-X2-X3-X4-G-X5-X6-X7- Y-X8-X9-S-X10-K-X11-R、式 中、X1は、S、Gまたは無し であり、X2は、F、WまたはI であり、X3は、Y、Rまたは Gであり、X4は、Sまたは G、Eまたは無しであり、 X5は、I、Wまたは無しで あり、X6は、G、Dまたは 無しであり、X7は、K、Gま たはVであり、X8は、N、A またはPであり、X9は、P、 DまたはGであり、X10は、 LまたはVであり、および X11は、GまたはSである (配列番号734)。	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7- W-X8-X9-X10-X11-F-X12- D、式中、X1は、Dまたは 無しであり、X2は、R、K またはGであり、X3は、 G、Eまたは無しであり、 X4は、I、Wまたは無しで あり、X5は、G、Dまたは 無しであり、X6は、F、L または無しであり、X7 は、N、Lまたは無しであ り、X8は、N、Yまたは無 しであり、X9は、Yまたは Vであり、X10は、は無し であり、X10は、	A-S-Q-G-I-X1-X2- X3、式中、X1は、Rま たはSであり、X2は、 NまたはSであり、お よびX3は、N、Hま たはWである (配列番号 750)。	A-X1-S-S-L-Q-S-G-V-P- S-R、式中、X1は、Aま たはEである (配列番号 758)。	X1-X2-X3-X4-P- X5、式中、X1は、 D、YまたはAであ り、X2は、F、Vま たはNであり、X3 は、N、TまたはS であり、X4は、Y またはFであり、 X5は、YまたはLで ある (配列番号 764)。	

【0335】

10

20

30

40

50

【表 1 6 - 2】

Ahoに基づく コンセンサス _2	X1-S-G-X2-X3-X4-X5- X6-X7-X8、式中、X1 は、VまたはAであり、 X2は、G、FまたはIで あり、X3は、S、N、Tま たはWであり、X4は、I またはFであり、X5は、 SまたはDであり、X6 は、G、D、SまたはNで あり、X7は、YまたはA であり、X8は、Yまたは V、A、D、SまたはWであ る (配列番号723)。	I-X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7- X8-X9-X10-X11-X12-X13-K- X14-R、式中、X1は、S、Gま たは無しであり、X2は、F、 W、I、S、GまたはTであり、 X3は、Y、R、S、Fまたは無 しであり、X4は、GまたはS であり、X5は、GまたはSで あり、X6は、Y、N、D、Tま たはSであり、X7は、Tまた はIであり、X8は、K、G、Y またはDであり、X9は、Yま たはDであり、X10は、N、A またはPであり、X11は、P、 D、GまたはAであり、X12 は、SまたはPであり、X13 は、LまたはVであり、およ びX14は、GまたはSである (配列番号735)。	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7- X8-X9-X10-X11-X12-X13- X14-D、式中、X1は、Dま たは無しであり、X2は、 R、K、G、Pまたは無しで あり、X3は、G、E、Wま たは無しであり、X4は、 I、W、A、Nまたは無しで あり、X5は、G、D、Yま たは無しであり、X6は、 F、L、P、H、Vまたは無 しであり、X7は、N、L、 G、Dまたは無しであり、 X8は、WまたはYであり、 X9は、N、Yまたは無しで あり、X10は、Y、Aまた は無しであり、X11は、 D、E、Nまたは無しであ り、X12は、Gまたは無し であり、X13は、Fまたは Yであり、およびX14は、 Mまたは無しである (配列 番号743)。	A-S-Q-X1-T-X2-X3- X4、式中、X1は、G、 SまたはDであり、X2 は、R、SまたはNであ り、X3は、NまたはS であり、およびX4は、Qまた はEである (配列番号 751)。	X1-X2-S-X3-L-X4-S-G-Y- P-S-R、式中、X1は、A、 KまたはSであり、X2は、 A、EまたはVであり、X3 は、S、NまたはTであ り、およびX4は、Qまた はEである (配列番号 759)。	X1-X2-X3-X4-X5- X6、式中、X1は、 D、Y、AまたはSで あり、X2は、F、 V、NまたはYであ り、X3は、N、Tま たはSであり、X4 は、Y、F、Tまた はVであり、X5 は、PまたはSであ り、X6は、Y、Lま たはRである (配列 番号765)。			

10

20

30

40

【 0 3 3 6】

50

【表 17-1】

表16 実施例7に記載される架橋試験ならびにKabatおよびContactナノパンピングスキームに基づく、クローン1、2、63~65、80および82のアライメントならびにコンセンサス配列 (該当する場合、CDR配列にスペースを挿入して、アライメントを示した。図1に示されるように、表中、「++」は、デュアル細胞アッセイにおけるIL-8放出の完全な遮断を示し、「+」は、デュアル細胞アッセイにおけるIL-8放出の阻害を示す)。

クローンID/コンセンサス	CDR-H1	CDR-H2	CDR-H3	CDR-L1	CDR-L2	CDR-L3	機能的 選断
1(生殖細胞系 列化)	GYWS (配列番号 635)	WGYI FYSGYTK 号649)	DR W D F DY (配列 番号663)	RASQGRNNLG (配列番号 677)	AESSLQS (配列番号 691)	LQDFNYPYT (配列番号 705)	++
2(生殖細胞系 列化)	DYAMH (配列番号 636)	WYSGI S WRSANTG (配列番号 650)	DKGIGFNWYEGF DY (配列 番号664)	RASQGISNHLA (配列番号 678)	AASSLQS (配列番号 692)	QQVWYPLT (配列番号 706)	++
80	STDMH (配列番号 637)	WYSSI G I GGDTY (配列番号 651)	GEWDLWY FMDV (配列 番号665)	RASQGISSWLA (配列番号 679)	AASSLQS (配列番号 693)	QQANSFPLT (配列番号 707)	++
63	STSMN (配列番号 638)	WYYSI S SSSSTTY (配列番号 652)	EAYPGYYN TMDV (配列 番号666)	RASQGISSRLA (配列番号 680)	KASNLKS (配列番号 694)	QQVNSYSRT (配列番号 708)	+
64	NVAMT (配列番号 639)	WYSAL S GFGSTY (配列番号 653)	D HDYYA F DY (配列 番号667)	RASQGISSVYLN (配列番号 681)	AVSSLQS (配列番号 695)	QQSSTPYT (配列番号 709)	+
65	NVAMT (配列番号 640)	WYSAL S GYGSTY (配列番号 654)	D HDYYA F DY (配列 番号668)	RASQGISSVYLN (配列番号 682)	SASSLQS (配列番号 696)	QQSSTPYT (配列番号 710)	+
82	NAMWS (配列番号 641)	WYGRISKTYGGTTD (配列番号 655)	DPWNYVNYN FMDV (配列 番号669)	RASQDIRNYLA (配列番号 683)	AASTLQS (配列番号 697)	QNVTSVPLT (配列番号 711)	+
架構に基づく コンセンサス	X1-Y-X2-X3-X4、 式中、X1は、G、D またはSであり、 X2は、Y、Aまたは Dであり、X3は、W またはWであり、 およびX4は、Sま たはHである (配列 番号712)。	W-X1-X2-X3-X4-X5-X6- X7-X8-X9-X10、式中、 X1は、IまたはVであり、 X2は、GまたはSであり、 X3は、Y、GまたはSであ り、X4は、S、Gまたは無 しであり、X5は、F、Wま たはIであり、X6は、Y、R または無しであり、X7 または無しであり、X8 は、GまたはSであり、X9 は、Y、NまたはDであり、 X10は、K、GまたはYであ る (配列番号730)。	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-W- X8-X9-X10-X11-F-X12-D- X13、式中、X1は、Dま たは無しであり、X2は、R、 K、またはGであり、X3 は、G、E、または無しで あり、X4は、I、W、また は無しであり、X5は、G、 D、または無しであり、X6 は、F、L、または無しで あり、X7は、N、L、また は無しであり、X8は、N、 Y、または無しであり、X9 は、Y、または無しであ る (配列番号730)。	R-A-S-Q-G-I-X1-X2-X3-L- R-X4、式中、X1は、Rま たはSであり、X2は、Nま たはWであり、X3は、N、Hま たはGまたはAである (配列番号 744)。	A-X1-S-S-L-Q-S、式 中、X1は、AまたはE である (配列番号 752)。	X1-Q-X2-X3-X4-X5-P- X6-T、式中、X1は、Lま たはQであり、X2は、 D、Y、またはAであり、 X3は、F、V、またはNで あり、X4は、N、T、ま たはSであり、X5は、Y またはFであり、X6は、 YまたはLである (配列番 号760)。	

【表 17-2】

架橋に基づく コンセンサス 2	X1-X2-X3-X4-X5、 式中、X1は、G、 D、N、またはSで あり、X2は、Yま たはAであり、X3 は、Y、A、S、W、 またはDであり、 X4は、WまたはMで あり、およびX5 は、N、T、Sまた はHである(配列番 号713)・	W-X1-X2-X3-I-X4-X5-X6- X7-X8-X9-X10-X11、式 中、X1は、IまたはVで あり、X2は、GまたはSで あり、X3は、Y、G、S、Aま たはRであり、X4は、S、G またはRであり、X5 は、F、W、I、S、Gまたは Tであり、X6は、Y、R、 S、FまたはHであり、 X7は、GまたはSであり、 X8は、GまたはSであり、 X9は、Y、N、D、TまたはS であり、X10は、TまたはI であり、X11は、K、G、Y またはDである(配列番号 731)。	X1-X2-X3-X4-X5-X6- X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13- X14-D-X15、式中、X1は、 DまたはHであり、X2 は、R、K、G、P、または 無しであり、X3は、G、 E、W、または無しであ り、X4は、I、W、A、N、 またはHであり、X5 は、G、D、Y、または無し であり、X6は、F、L、P、 H、V、または無しであ り、X7は、N、L、G、D、 またはHであり、X8 は、WまたはYであり、X9 は、N、Y、または無しで あり、X10は、Y、A、また は無しであり、X11は、 D、E、N、または無しであ り、X12は、Gまたは無し であり、X13は、FまたはY であり、X14は、Mまたは 無しであり、およびX15 は、YまたはVである(配列 番号737)。	R-A-S-Q-X1-I-X2-X3-X4-I- L-X5、式中、X1は、G、 S、またはDであり、X2 は、R、S、またはNであ り、X3は、NまたはSであ り、X4は、N、H、W、R、 またはYであり、およびX5 は、G、A、またはNである (配列番号745)。	X1-X2-S-X3-L-X4- S、式中、X1は、A、 K、またはSであり、 X2は、A、E、または Vであり、X3は、S、 N、またはTであり、 およびX4は、Qまた はEである(配列番号 753)。	X1-Q-X2-X3-X4-X5-X6- X7-T、式中、X1は、Lま たはQであり、X2は、 D、Y、A、またはSであ り、X3は、F、V、N、ま たはYであり、X4は、 N、T、またはSであり、 X5は、Y、F、T、または Vであり、X6は、Pまた はSであり、X7は、Y、L またはRである(配列番 号761)。		
-----------------------	---	--	---	---	--	--	--	--

10

20

30

40

【0338】

実施例7：CD30Lに対する、抗CD30L抗体の結合エピトープのマッピング、ならびに当該結合エピトープの配列および構造決定因子。

CD30-CD30L組み換えタンパク質の相互作用を遮断／阻害する、ならびにデュアル細胞アッセイにおいてCD30L介在性CD30シグナル伝達を機能的に遮断／阻害するクローンのCD30Lに対する結合エピトープをマッピングするために、抗体-CD30L複合体に対し、架橋、酵素消化、およびペプチド質量分析試験を実施した。7個のクローンが、配列類似性と共通する一次構造(配列)の特徴を示した。そこで、代表的なクローンを生殖細胞系列化クローン2とし、配列番号6に記載されるVH、および配列

50

番号 8 に記載される V L、ならびに配列番号 5 0 4 に記載される I g G 1 定常領域を含み、これを試験に使用した。配列番号 3 4 を含む C D 3 0 L 細胞外ドメイン (E C D) を使用した。エピトープマッピングを開始する前に、高質量 M A L D I 分析を実施して、生殖細胞系列化クローン 2、および複合体形成に使用される配列番号 3 4 を含む C D 3 0 L 細胞外ドメインを含む、各サンプルの完全性と凝集レベルを検証した (データは示さず)。

【0339】

生殖細胞系列化クローン 2 の抗 C D 3 0 L 抗体と E C D を混合し、インキュベートして、複合体を形成させた。次いで架橋を行い、非共有結合性の相互作用を共有結合性へと転換して検出した。かかる架橋試験によって、高質量 M A L D I 質量分析法による非共有結合性の相互作用の直接的な分析が可能となる。特別に開発された架橋混合物 (B i c h, C e t a l. A n a l. C h e m., 2 0 1 0, 8 2 (1), p p 1 7 2 - 1 7 9) と、非共有結合性相互作用を含有するタンパク質を混合することによって、非共有結合性複合体を高感度で特異的に検出することができる。生成された共有結合によって、相互作用している物質はサンプル調製プロセスと M A L D I イオン化の際にも存続することができる。特殊な高質量検出システムによって、高質量域での相互作用の特徴解析が可能となる。

【0340】

対照 (抗体単独または C D 3 0 L E C D 単独) および抗体 - C D 3 0 L 複合体 (生殖細胞系列化クローン 2 と C D 3 0 L E C D の複合体) のために作製された各混合物に、D S S M A L D I M S 分析キットを使用して架橋を施した。タンパク質溶液 (9 μ l) を、1 μ l の D S S 安定化試薬 (2 m g / m l) と混合し、室温でインキュベートした。インキュベーション (1 8 0 分) 後、すべてのサンプルについて、M A L D I 分析用のサンプルを作製した。アセトニトリル / 水 (1 : 1, v / v)、T F A 0.1 % (D S S M A L D I キット) においてシナピン酸基質 (1 0 m g / m l) を用いた結晶化を行った直後に、高質量 M A L D I M S によりサンプルを分析した。対照サンプルでは、抗体のみ、または C D 3 0 L E C D のみに対して理論的に計算された値に相当する M A L D I T O F ピークが検出された (データは示さず)。架橋後、抗体 - C D 3 0 L 複合体 (生殖細胞系列化クローン 2 と C D 3 0 L E C D の複合体) に相当する M A L D I T O F ピークが検出された。このことから、抗体 - C D 3 0 L 複合体が適切に形成されたことが実証される (データは示さず)。

【0341】

エピトープマッピング試験の前に、C D 3 0 L E C D のペプチド質量フィンガープリントを決定した。C D 3 0 L E C D を特徴解析するために、サンプルにトリプシン、キモトリプシン、A s p - N、エラスターゼ、およびサーモリシンのタンパク質分解を行い、続いて n L C - Q - E x a c t i v e M S / M S 分析を行った。簡潔に述べると、1 0 μ l の C D 3 0 L E C D (1 5.3 4 μ M) の管を二本調製した。二つの管のうちの一つは、1 μ l の D S S d 0 / d 1 2 (2 m g / m l ; D M F) と混合し、その後、室温で 1 8 0 分間インキュベーションした。もう一つの管は、架橋試薬と混合しなかった (対照)。両方の管を、室温で 1 8 0 分間維持した。インキュベーション後、1 μ l の重炭酸アンモニウム (最終濃度 2 0 m M) を加えることにより架橋反応を停止させ、その後、さらに室温で 6 0 分間インキュベーションした。次いで、両方のチューブを s p e e d v a c を使用して乾燥させ、その後、8 M 尿素で再懸濁 (1 0 μ l) した。混合後、D T T (1 μ l、5 0 0 m M) を両方の管に添加した。次いで、混合物を、3 7 $^{\circ}$ C で 6 0 分間インキュベートした。インキュベーション後、ヨードアセトアミド (1 μ l、1 M) を各管に加え、その後、暗室、室温でさらに 6 0 分間インキュベーションした。インキュベーション後、両方の管に 1 0 0 μ l のタンパク質分解緩衝液を添加した。トリプシン緩衝液は、5 0 m M A m b i c p H 8.5、5 % アセトニトリルを含有する。キモトリプシン緩衝液は、T r i s H C l 1 0 0 m M、C a C l 2 1 0 m M p H 7.8 を含有する。A S P - N 緩衝液は、リン酸緩衝液 5 0 m M p H 7.8 を含有する。エラスターゼ緩衝液は、T r i s H C l 5 0 m M p H 8.0 を含有する。サーモリシン緩衝液は、T r

10

20

30

40

50

i s H C L 5 0 m M、C a C L 2 0 . 5 m M p H 9 . 0 を含有する。トリプシンタンパク質分解については、還元／アルキル化された C D 3 0 L E C D の 1 0 0 μ l を 1 μ l のトリプシン (P r o m e g a 社) と 1 / 1 0 0 の比率で混合した。タンパク質分解混合物を、3 7 °C で一晩インキュベートした。キモトリプシンタンパク質分解については、還元／アルキル化された C D 3 0 L E C D の 1 0 0 μ l を 0 . 5 μ l のキモトリプシン (P r o m e g a 社) と 1 / 2 0 0 の比率で混合した。タンパク質分解混合物を、2 5 °C で一晩インキュベートした。A S P - N タンパク質分解については、還元／アルキル化された C D 3 0 L E C D の 1 0 0 μ l を 0 . 5 μ l の A S P - N (P r o m e g a 社) と 1 / 2 0 0 の比率で混合した。タンパク質分解混合物を、3 7 °C で一晩インキュベートした。エラスターゼタンパク質分解については、還元／アルキル化された C D 3 0 L E C D の 1 0 0 μ l を 1 μ l のエラスターゼ (P r o m e g a 社) と 1 / 1 0 0 の比率で混合した。タンパク質分解混合物を、3 7 °C で一晩インキュベートした。サーモリシンタンパク質分解については、還元／アルキル化された T N F S F 8 の 1 0 0 μ l を 2 μ l のサーモリシン (P r o m e g a 社) と 1 / 5 0 の比率で混合した。タンパク質分解混合物を、7 0 °C で一晩インキュベートした。消化後、最終濃度 1 % のギ酸を溶液に加えた。

【0342】

タンパク質分解後、タンパク質分解により生成されたペプチド溶液の 1 μ l を、ナノ液体クロマトグラフィーシステム (U l t i m a t e 3 0 0 0 - R S L C) にローディングし、次いで Q - E x a c t i v e M S 分析を実施した。当該 M S 分析から得られた結果に基づいて、トリプシン、キモトリプシン、A S P - N、エラスターゼ、および／またはサーモリシンのタンパク質分解から生成されたペプチドの重複マッピングが決定され、図 2 に示す。トリプシン、キモトリプシン、A S P - N、エラスターゼ、およびサーモリシンのタンパク質分解のペプチドを組み合わせると、C D 3 0 L E C D 配列 (配列番号 3 4) の 9 4 . 7 6 % が網羅される。

【0343】

抗 C D 3 0 L 結合による C D 3 0 L のエピトープを高分解能で決定するため、C D 3 0 L E C D (配列番号 3 4) と抗 C D 3 0 L (生殖細胞系列化クローン 2) のタンパク質複合体を、重水素化架橋剤と共にインキュベートし、C D 3 0 L E C D のペプチドマスマフィンガープリントの決定に関する上述の酵素および手順を用いて多重酵素切断を行った。架橋ペプチドの濃縮後、高分解能質量分析法 (n L C - Q - E x a c t i v e M S) によりサンプルを分析し、生成されたデータを X Q u e s t 2 . 0 および S t a v r o x 3 . 6 ソフトウェアを使用して分析した。

【0344】

重水素化 d 0 d 1 2 を用いた C D 3 0 L E C D と抗 C D 3 0 L の複合体のトリプシン、キモトリプシン、A S P - N、エラスターゼ、およびサーモリシンのタンパク質分解後、n L C - o r b i t r a p M S / M S 分析によって、C D 3 0 L E C D (配列番号 3 4) と抗 C D 3 0 L (生殖細胞系列化クローン 2) との間に九つの架橋ペプチドが検出された。架橋の配列および位置を表 1 7 に示す。

【0345】

10

20

30

40

50

【表 18】

表 17 : CD30L ECD (配列番号 34) と抗CD30L (生殖細胞系列化クローン 2) との間で検出された架橋ペプチド

配列	酵素	抗CD30L上の配列	CD30L ECD (配列番号 34) 上の配列	XL タイプ	抗 CD30L 上の架橋位置の架橋位置	CD30L ECD (配列番号 34) 上の架橋位置	StavroXで特定
ATYYCQQVVTYP-QRTDSIPNSPDNVPKGGNCSEDL-a10-b16	サーモリシン	84~95 (配列番号 8)	1-24	タンパク質間 xl	93 (配列番号 8)	16	はい
GLEWVGISWR-GGNCSEDLCLLK-a6-b5	トリプシン	44~54 (配列番号 6)	17-29	タンパク質間 xl	49 (配列番号 6)	21	はい
SLIYAASSLQSGVPSR-GGNCSEDLCLLK-a7-b5	トリプシン	46~61 (配列番号 8)	17-29	タンパク質間 xl	52 (配列番号 8)	21	はい
IGFNWVEG-LKGGNCSEDL-a7-b7	サーモリシン	102~110 (配列番号 6)	15-26	タンパク質間 xl	108 (配列番号 6)	21	はい
SLRLSCAASGFNFDDYAMHWVR-RAPFK-a19-b1	トリプシン	17~38 (配列番号 6)	30-34	タンパク質間 xl	35 (配列番号 6)	30	はい
FDYWG-KHLNKTLS-a3-b5	エラスタゼ	111~115 (配列番号 6)	44-52	タンパク質間 xl	113 (配列番号 6)	48	はい
LQSGVPSR-AKHLNKT-a3-b6	サーモリシン	54~61 (配列番号 8)	43-50	タンパク質間 xl	56 (配列番号 8)	48	はい
ISWRSGNIGYADS-VRYQDGNLV-a5-b2	サーモリシン	51~63 (配列番号 6)	62-70	タンパク質間 xl	55 (配列番号 6)	63	はい
ISWRSGNIG YADS-VRYQDGNLV-a5-b3	サーモリシン	51~63 (配列番号 6)	62-70	タンパク質間 xl	55 (配列番号 6)	64	はい

【0346】

したがって、化学的架橋、高質量MALDI質量分析、およびnLC-Orbitrap質量分析を用いた試験によって、CD30-CD30L組み換えタンパク質の相互作用を遮断／阻害し、およびデュアル細胞アッセイにおいてCD30L介在性CD30シグナル伝達を機能的に遮断／阻害した代表的な抗CD30Lと、CD30Lとの間の分子インターフェイスが特徴解析された。解析によって、上記の表17および以下の表18に示されるように、当該代表的な抗CD30L（生殖細胞系列化クローン2）のCD30L上のエピトープが、配列番号34のアミノ酸K16、S21、R30、K48、R63、および／またはY64を含むことが実証された。

10

20

30

40

50

【0347】

【表19】

表18：CD30L上のエピトープ、および代表的な抗CD30LのCDR中の対応する接触残基

VH H35 (CDRH1)	R30 (R92)
VH S49 (FR-CDRH2)	S21 (S83)
VH S55 (CDRH2)	R63, Y64 (R125, Y126)
VH Y108 (CDRH3)	S21 (S83)
VH Y113 (CDRH3)	K48 (K110)
VL S52 (CDRL2)	S21 (S83)
VL S56 (CDRL2)	K48 (K110)
VL T93 (CDRL3)	K16 (K78)

10

【0348】

CD30-CD30L組み換えタンパク質の相互作用を遮断／阻害し、およびデュアル細胞アッセイにおいてCD30L介在性CD30シグナル伝達を遮断／阻害した代表的な抗CD30L（生殖細胞系列化クローン2）のCD30L上のエピトープが確立された後、対応する構造、および当該代表的な抗CD30Lに機能特性を与える配列特徴を解析した。表17および表18に示されるように、生殖細胞系列クローン2の6個のCDRのうち5個のCDRの8個のアミノ酸残基が、CD30L上のエピトープと非常に安定的に接触していたことが、CD30と抗CD30Lの複合体において残基を近接して架橋することによって実証された。対応するエピトープ相互作用残基、および対応する相互作用は、表17の架橋ペプチドを特定することによってマッピングされ、相互作用のペアは、表18の各行に列挙される。図3はさらに、CD30L ECD配列（配列番号34）において、架橋エピトープを要約したものである。図4A～4Jは、特定されたCD30L上のエピトープの3次元構造を示す。

20

30

【0349】

抗CD30L CDR配列の検出されたCD30L相互作用残基に基づいて、CD30Lの機能的結合と遮断を付与する、代表的な抗CD30L（生殖細胞系列化クローン2）のCDRを、表16に示されるように、KabattナンバリングスキームとContactナンバリングスキームのCDRを組み合わせることによってさらに決定した（架橋試験に基づく、または架橋試験ベースと呼称される）。そのような架橋ベースのCDRは、架橋試験で検出された全てのCD30L相互作用残基を包含する。複数の独立した抗体作製および特定を行って得られた110個のクローンのうちの7個で、CDRが安定的なアライメントと顕著な類似性を示したという事実と併せると、本明細書に提供される架橋ベースのCDR、特定されたCD30L相互作用残基、およびコンセンサスCDR配列（例えば、表16）は、本明細書に提供される、エピトープに結合する抗体の配列および構造的な特性、ならびに／またはCD30Lに機能的に結合および遮断する抗体を提供するものである。

40

【0350】

実施例8：抗CD30L抗体の特異性。

CD30L以外の標的への抗CD30L抗体の結合（オフターゲット結合）を評価する前に、アッセイシステムを確立し、検証して、そのようなオフターゲット結合を調査した。簡潔に述べると、抗CD30L抗体のクローン1、生殖細胞系列化クローン1、クローン2、および生殖細胞系列化クローン2を含む4個の代表的な抗体を検証した。それら

50

べてが、IgG1定常領域（配列番号502）をさらに含んだ。4つすべての抗体が、非トランスフェクトHEK293細胞（2、5および20 μg/mLで試験）に対し、低～中程度のバックグラウンド結合を示した。一方で生殖細胞系列化クローン2は、非トランスフェクトHEK293細胞（2、5および20 μg/mLで試験）に対し、低レベルのバックグラウンド結合を示した。主要標的である過剰発現TNFSF8（CD30L）への結合は、試験した3つすべての濃度（2、5および20 μg/mL）で、同等の強度で観察された。これらのデータに基づいて、バックグラウンドを最小化するために、オフターゲット結合を5 μg/mLの濃度でさらに評価した。

【0351】

アッセイを確立し、検証した後、固定されたヒトHEK293細胞に対する結合について、4つすべての抗体（クローン1、生殖細胞系列化クローン1、クローン2、および生殖細胞系列化クローン2）を5 μg/mLでスクリーニングした。当該細胞は個々に、5、861個の完全長ヒト細胞膜タンパク質および細胞表面繫留ヒト分泌型タンパク質と、さらに371個のヒトヘテロ二量体を発現している。オフターゲットスクリーニングについて、ZsGreen1および完全長ヒト細胞膜タンパク質または細胞表面繫留ヒト分泌型タンパク質をコードする5、861個の発現ベクターを個々に、18個のマイクロアレイスライド（スライドセット）にデュプリケイトでアレイした。それに加えてさらに371個のヒトヘテロ二量体をコードするベクターを、追加のマイクロアレイスライドに同時にアレイした。CD30L以外の6、232個（5、861+371）の標的のライブラリを用いたこの試験によって、6、213個のライブラリ標的に対する特異的結合はなかったことが明らかになった。19個の予備的ライブラリヒットのみをまとめてさらに調査し、その中にはCD30Lが含まれた（19ヒットのうちのヒット#3）。

【0352】

この予備的な結果を確認するために、各ライブラリのヒットを2つの対照受容体と共に再発現させ、5 μg/mLの各被験抗体のそれぞれ、または対照処置を用いて再試験した。簡潔に述べると、ライブラリスクリーニングで特定された19個のヒットのそれぞれをコードするベクターに、CD20およびEGFRをコードするベクターを加え、それらを新しいスライド上にアレイし、HEK293細胞で発現させた。この立体構造的な試験は、固定細胞および生細胞の両方で実施された。手順および解析は、細胞固定後または細胞固定を行わずに、各被験抗体を個々に5 μg/mL、リツキシマブバイオシミラー（陽性対照）を1 μg/mL、または被験分子なし（AF647抗hIgG Fc二次抗体のみ）のいずれかで同じスライドを処理した点を除き、初回のスクリーニングについて記載されたように実施された（固定細胞スクリーニングは1処理あたりn=2のスライド、生細胞スクリーニングは1処理あたりn=1のスライド）。標的発現細胞への結合、および非トランスフェクト細胞への結合を、蛍光イメージングによって再度評価した。

【0353】

確認スクリーニングにおいて、19個すべてのライブラリヒット（そのうちの1つはCD30L）および2個の対照受容体（CD20およびEGFR）が、HEK293細胞で過剰発現された。予測されたように、リツキシマブバイオシミラーは、過剰発現されたCD20と中／強度の相互作用を示したことから、インキュベーション条件と検出系の有効性が実証された。

【0354】

CDH13への各被験抗CD30L抗体の結合（19ヒットのうちのヒット#16）は、ライブラリスクリーニングにおいて非常に弱かった（非常に低い信頼性）。確認スクリーニングでの再現性の欠落は、実際には相互作用していなかったことを示唆する。

【0355】

19個のライブラリヒットのうちの12個（19個のヒットの#4～#15。それぞれIGHG3、SLC22A23、CXCL12、IGF2、EDN2、IGF1、PAPPA、IGHG4、IGHG1、IGHG2、FCGR3A+FCER1GおよびFCGR3A+CD247）が、対照処理のうちの少なくとも1つに結合された（リツキシマブ

10

20

30

40

50

バイオシミラーおよび／または主要被験分子なし)。したがって、これらは非特異的であると分類され、Fcドメイン介在性であると推定される、Fcガンマ受容体(ヒット#14および15、それぞれFCGR3A+FCER1GおよびFCGR3A+CD247)、および二次検出抗体に直接結合されることが知られているIGHG3(ヒット#4)に含められた。ヒット#3は、TNFSF8(CD30L)であり、試験された抗体の主要標的である。

【0356】

確認スクリーニングにおいて、19個のヒットのうち、さらに5個(ヒット#1、2、19、20および21。それぞれFCGR1A、SLC38A4、GPR87、EPHA7、CACNA2D4)のシグナル強度が、非常に弱いと分類された(293細胞においてEPHA7に結合したクローン1および生殖細胞系列化クローン1が弱いと分類された点は除く)。また1つの例では、2つの複製スライドのうちの1つでのみ観察された。そのようなヒットについては、シグナルはバックグラウンド値に非常に近く、それらが実際の値である、および／または特異的であることの信頼性はほとんど、または全くない。したがって、当該ヒットに有意性は付与されなかった。

【0357】

対照的に、抗CD30L抗体のクローン1、生殖細胞系列化クローン1、クローン2、および生殖細胞系列化クローン2を含む、本実施例で試験された4つの代表的な抗CD30L抗体はすべて、固定細胞マイクロアレイおよび生細胞マイクロアレイの両方に対し、その主要標的であるTNFSF8(CD30L)と特異的で強度の相互作用を示した。

【0358】

これらのデータから、抗CD30L抗体のクローン1、生殖細胞系列化クローン1、クローン2、および生殖細胞系列化クローン2を含む、本実施例で試験された4つの代表的な抗CD30L抗体の、主要標的であるTNFSF8(CD30L)に対する高い特異性が実証される。

【0359】

実施例9：追加の結合試験、および参照抗CD30L抗体との比較。

代表的な抗CD30Lクローン抗体(クローン1、生殖細胞系列化クローン1、クローン2、および生殖細胞系列化クローン2)を、カニクイザルおよびヒトのCD30Lへの結合アフィニティについて、およびCD30LとCD30の相互作用を中和する能力についても特徴解析した。組み換えカニクイザル(cyno)およびヒトのCD30Lへの代表的な抗CD30Lクローンの結合は、精製されたヒトまたはカニクイザルのCD30Lを用いたELISA結合アッセイにより、およびフローサイトメトリーにおいてヒトまたはカニクイザルのCD30LをHEK293細胞またはB16細胞上に発現させた、CD30Lを発現するB16細胞またはHEK293細胞への結合により実証された。B16細胞またはHEK293の細胞結合アッセイにおいて(図5Aに示される細胞結合アッセイ)、代表的な抗CD30Lクローンはすべて、ナノモルまたはナノモル以下のアフィニティでCD30Lに強く結合することが示された(表19)。そのような細胞結合アッセイでの生殖細胞系列化クローン2の代表的な結合および遮断の曲線を図5B~5Eに示す。精製されたヒトまたはカニクイザルのCD30Lを用いたELISA結合アッセイ(図5Fおよび5Gに示されるELISA構成)において、代表的な抗CD30Lクローンはすべて、組換えヒトCD30Lに対しピコモルのアフィニティで、およびカニクイザルCD30Lに対しナノモルのアフィニティで、CD30Lに強く結合することが示された(表20)。生殖細胞系列化クローン2のELISAからの代表的な結合および遮断の曲線を、図5Hおよび5Iに示す。参照1(ref1)の抗CD30L(配列番号768のHC、および配列番号769のLCを含む)と直接的な比較を行った場合、4つの代表的な抗CDクローンのすべてが、ヒトCD30Lに対して最大2.74倍優れたIC₅₀(生殖細胞系列化クローン2)、カニクイザルCD30Lに対して最大2.13倍優れたIC₅₀(生殖細胞系列化クローン2)といった優れたIC₅₀であり、当該代表的な抗CD30Lクローンは、HEK293細胞またはB16細胞上に発現されたヒトまたはカニクイ

10

20

30

40

50

ザルのCD30Lへの組み換えCD30-Fcの結合を遮断した（表19）。さらに加えて、これら4個の代表的な抗CD30Lクローンを、HEK293-カニクイザルCD30Lと共培養されたK299 CD30+細胞株を含む、カニクイザルCD30LについてのIL-8放出デュアル細胞アッセイ、およびB16-ヒトCD30L細胞と共培養されたK299 CD30+細胞株を含む、ヒトCD30LについてのIL-8放出デュアル細胞アッセイで試験した。当該IL-8放出デュアル細胞アッセイにおいて、K299 CD30+は、共培養されたCD30L発現細胞とのライゲーション、および刺激によって、IL-8を放出する（図5J）。CD30L-CD30相互作用の遮断は、IL-8の放出を比例的に減少させることができる。したがって、放出されたIL-8の量は、共培養された細胞間のCD30L-CD30相互作用の抗体介在性遮断の有効性のリードアウトとして使用することができる（図5J）。4つの代表的な抗CD30Lクローンすべてが、CD30とCD30Lのライゲーションによって介在される細胞-細胞の相互作用を強力かつ効果的に中和し、IL-8放出を遮断した。IC₅₀はナノモル以下より低い（クローン2および生殖細胞系列化クローン2）、またはナノモル（クローン1および生殖細胞系列化クローン1）の範囲であった（表21）。生殖細胞系列化クローン2のデュアル細胞アッセイでの代表的なIL-8放出曲線を図5Kおよび5Lに示す。参照1（ref1）の抗CD30L（配列番号768のHC、および配列番号769のLCを含む）と直接的な比較を行った場合、4つの代表的な抗CD30Lクローンのすべてが、ヒトCD30Lに対して最大2.0倍優れたIC₅₀（クローン2）、カニクイザルCD30Lに対して最大2.6倍優れたIC₅₀（クローン2）といった優れたIC₅₀であり、当該代表的な抗CD30Lクローンは、デュアル細胞アッセイにおいてIL-8の放出を機能的に遮断した（表21）。

【0360】

【表20】

表19. (1) 指定されるHEK293細胞またはB16細胞上に発現されたヒトまたはカニクイザルのCD30Lへの代表的な抗CD30Lクローンの結合EC₅₀、および(2) 指定されるHEK293細胞またはB16細胞上に発現されたヒトまたはカニクイザルのCD30Lへの組換えCD30-Fcの結合を、代表的な抗CD30Lクローンが遮断したIC₅₀。

クローン	ヒトCD30L		カニクイザルCD30L	
	B16-rhCD30Lへの結合 EC ₅₀ (nM)	B16-huCD30L細胞へのCD30-FcのAb介在性遮断 IC ₅₀ (nM)	HEK293-cyCD30Lへの結合 EC ₅₀ (nM)	HEK293-cyCD30L細胞へのCD30-FcのAb介在性遮断 IC ₅₀ (nM)
Ref1	1.12	1.84	0.56	0.73
クローン_1	1.11	1.06	0.67	0.51
クローン_1_生殖細胞系列化	1.12	1.05	0.58	0.54
クローン_2	0.74	0.79	0.30	0.34
クローン_2_生殖細胞系列化	0.64	0.67	0.33	0.34

【0361】

10

20

30

40

50

【表 2 1】

表 2 0. (1) E L I S A アッセイにおける、精製されたヒトまたはカニクイザルの CD 3 0 L への代表的な抗 CD 3 0 L クロンの結合 EC_{50} 、および (2) E L I S A アッセイにおける、精製されたヒトまたはカニクイザルの CD 3 0 L への組換え C D 3 0 - F c の結合を、代表的な抗 CD 3 0 L クロンの遮断した IC_{50} 。

クローン	ヒトCD30L		カニクイザルCD30L	
	rhCD30Lへの結合 EC_{50} (nM)	huCD30L細胞へのCD30-FcのAb介在性遮断 IC_{50} (nM)	rcyCD30Lへの結合 EC_{50} (nM)	rcyCD30L細胞へのCD30-FcのAb介在性遮断 IC_{50} (nM)
クローン_1	0.05	2.14	0.07	1.58
クローン_1_生殖細胞系列化	0.05	1.85	0.07	1.71
クローン_2	0.04	1.35	0.05	1.28
クローン_2_生殖細胞系列化	0.03	1.92	0.05	1.53

10

【0 3 6 2】

【表 2 2】

表 2 1. デュアル細胞アッセイにおいて、代表的な抗 CD 3 0 L クロンの IL - 8 放出を遮断した IC_{50} の概要。

クローン	デュアル細胞アッセイ (B16-huCD30L細胞+K299細胞) におけるIL-8放出の阻害 IC_{50} (nM)	デュアル細胞アッセイ (HEK293-cyCD30L細胞+K299細胞) におけるIL-8放出の阻害 IC_{50} (nM)
Ref1	1.61	0.79
クローン_1	1.43	0.39
クローン_1_生殖細胞系列化	1.29	0.43
クローン_2	0.81	0.31
クローン_2_生殖細胞系列化	0.89	0.41

20

30

【0 3 6 3】

結合アフィニティ (解離平衡定数、 K_D)、結合速度定数 (結合速度、 k_{on})、および解離速度定数 (解離速度、 k_{off}) をより正確に定義および比較するために、動態排除アッセイ ($KinExA$) を実施した。 $KinExA$ は、溶液中の非改変結合分子の間の平衡結合アフィニティおよび動態を測定する。アフィニティ解析については、平衡解離定数 K_D が実験的に決定され、結合相互作用の強度が反映される。結合速度の k_{on} も実験的に決定され、一方で解離速度の k_{off} は以下の式に基づいて計算される： $k_{off} = K_D \times k_{on}$ 。

【0 3 6 4】

K_D 解析は、一方の相互作用パートナーを固相に固定することを必要とし、当該パートナーはその後、他方の相互作用パートナー、すなわち定常結合パートナー (Fab) を捕捉するためのプローブとして使用される。各実験について、CD 3 0 L 抗原は、 Fab のバックグラウンドで力価測定され、平衡に達する。次いで溶液を固相に短く曝露し、遊離 Fab 部分が捕捉される。次いで捕捉された Fab を蛍光二次分子で標識する。固相との短時間の接触は、溶液中の予め形成された複合体の解離に必要な時間よりも短く、そのため溶液と固相の力価測定済み結合パートナー間の競合は、動態的に排除される。

【0 3 6 5】

捕捉された Fab から生じたシグナルは、平衡化されたサンプル中の遊離 Fab の濃度に正比例し、 K_D 値を決定するために使用される。 $KinExA$ ソフトウェアは

40

50

、測定されたデータに対して最小二乗解析を実施して、 K_D とFabの活性に対する最適解を、1：1の可逆的な二分子相互作用を表す曲線に適合させる。

【0366】

KinExA 3200装置を使用して、代表的な抗CD30Lの生殖細胞系列化クローン2のFabについて、ヒトCD30Lに対するアフィニティと動態を測定した。 K_D 、 k_{on} 、および k_{off} を表22に示す。

【0367】

【表23】

表22：生殖細胞系列化クローン2のFabのヒトCD30Lへの結合。

K_D	90.5pM
95%信頼区間	65.4～125pM
結合速度(k_{on}) ($M^{-1}s^{-1}$)	1.55×10^6
95%信頼区間 ($M^{-1}s^{-1}$)	$1.50 \times 10^6 \sim 1.61 \times 10^6$
解離速度(k_{off}) (s^{-1})	1.41×10^{-4}

10

【0368】

KinExA 3200装置を使用して、代表的な抗CD30Lの生殖細胞系列化クローン2のFabについて、カニクイザルCD30Lに対するアフィニティと動態を測定した。 K_D 、 k_{on} 、および k_{off} を表23に示す。

20

【0369】

【表24】

表23：生殖細胞系列化クローン2のFabのカニクイザルCD30Lへの結合。

K_D	122pM
95%信頼区間	51.3～244pM
結合速度(k_{on}) ($M^{-1}s^{-1}$)	3.1×10^6
95%信頼区間 ($M^{-1}s^{-1}$)	$2.45 \times 10^6 \sim 3.89 \times 10^6$
解離速度(k_{off}) (s^{-1})	3.78×10^{-4}

30

【0370】

直接比較として、KinExA 3200装置を使用し、参照1(ref1)の抗CD30L（配列番号766のVHおよび配列番号767のVLを含む）のFabについて、ヒトCD30Lに対するアフィニティと動態を測定した。この参照1の抗CD30Lの K_D 、 k_{on} 、および k_{off} を表24に示す。

【0371】

【表25】

表24：参照1の抗CD30LのFabのヒトCD30Lへの結合。

K_D	377pM
95%信頼区間	289～489pM
結合速度(k_{on}) ($M^{-1}s^{-1}$)	9.37×10^5
95%信頼区間 ($M^{-1}s^{-1}$)	$7.56 \times 10^5 \sim 1.09 \times 10^6$
解離速度(k_{off}) (s^{-1})	3.53×10^{-4}

40

【0372】

したがって、本明細書に提供される代表的な抗CD30Lである生殖細胞系列化クローン2は、ヒトおよびカニクイザルの両方のCD30Lに対してピコモルのアフィニティを有し、参照1の抗CD30Lとの1：1の比較で、参照1の抗CD30Lよりも4.2倍高い K_D を有している。

50

【0373】

実施例10．インビボでのカニクイザルT細胞依存性抗体反応における抗CD30Lの効果に関する試験。

本開示は、液性免疫の非ヒト霊長類モデルにおける、T細胞依存性抗体応答での抗CD30Lの効果に関する試験を提供する。

【0374】

簡潔に述べると、キーホールリンペットヘモシアニン（KLH）は、細胞性免疫および液性免疫の機序研究において一般的に使用されるモデル抗原である。マウスおよび非ヒト霊長類のKLH特異的抗体応答を研究するためのツールおよび試薬は充分に特徴解析され、安定的に利用可能であり、前臨床試験の薬剤の特徴解析、標的バリデーション、および免疫作用機序試験において重要なモデルとなっている。3～6歳齢、3.5～6.0kgの体重の18匹の雄の未感作カニクイザル（*Macaca fascicularis*）を、表24に従って治療群に割り当てた。1mL中10mg KLHのPBS溶液を用いてサルを筋肉内注射（I.M.）で免疫化し、0日目にそれぞれの大腿四頭筋に半分の量が注射された。第2群は、CTLA4-Ig治療を試験した。当該治療はT細胞依存性抗体反応（TDAR）を予防する陽性対照として公表されており、第1群のビヒクル（PBS）処置動物と比較された。第3群および第4群は、0.3および3mg/kgの代表的な抗CD30Lである生殖細胞系列化クローン2を用いた一次抗KLH応答中のCD30L遮断の効果を試験した。当該抗体は、配列番号6のVH、配列番号8のVL、および配列番号504に記載されるIgG1定常領域を含む。

【0375】

10

20

30

40

50

【表 2 6】

表 2 4 : インビボでのカニクイザルT細胞依存性抗体反応における抗CD30Lの効果に関する試験設計

群	KLH注射	被験物質	N	経路	濃度 mg/ml	用量		レジメン
						mg/kg	mL/kg	
1	Y	ビヒクル	3	静脈内 スロー ボース	N/A	N/A	2	一次免疫化の2日前、 q. w. 7日目に開始して3 週間（合計で4回の投 与、D-2、D7、D14、D21）
2	Y	CTLA4-Ig	3	S. C.	5	10	2	一次免疫化の2日前、1週 当たり2回で3週間（合計 で8回の投与、D-2、D1、 D4、D7、D11、D14、 D18、D21）
3	Y	生殖細胞 系列化ク ローン2 （抗 CD30L）	3	静脈内 スロー ボース	1.5	3	2	一次免疫化の2日前、 q. w. 7日目に開始して3 週間（合計で4回の投 与、D-2、D7、D14、D21）
4	Y	生殖細胞 系列化ク ローン2 （抗 CD30L）	3	静脈内 スロー ボース	0.15	0.3	2	一次免疫化の2日前、 q. w. 7日目に開始して3 週間（合計で4回の投 与、D-2、D7、D14、D21）

10

20

30

【0376】

血清試料を、-7、4、9、14、および28日目に桡側皮静脈または大腿静脈から採取した血液から単離した。血液を室温で30分間保持し、遠心分離して血清を単離し、使用するまで-80℃で保存した。KLH特異的なIgMおよびIgGについて血清を分析した。

【0377】

ビヒクル処置動物の血清中のKLH特異的IgM値は、9日目にピークに達し、その後、免疫化後28日目まで急速に減少した（図6A）。CTLA4-Ig処置は、抗KLH IgMのピーク到達を遅延させたが、ピークの大きさに対する効果は変動があり、全体的な抗KLH IgM値（曲線下面積（AUC）によって測定される）を減少させる傾向があった（図6B）。生殖細胞系列化クローン2の抗CD30LによるCD30Lの遮断は、抗KLH IgMピーク値のタイミングを変化させなかったが、0.3mg/kg処置動物の3/3匹において、ピークの大きさを低下させ、3mg/kg処置動物の2/3匹においてはより大きく低下させた（図6B）。AUCによって測定された全体的な抗KLH IgM値は、CTLA-Ig処置サルと比較して、抗CD30L処置サルにおいて同等の低下傾向を示した。CTLA-Igは上述のように、T細胞依存性抗体反応（TDAR）を予防する公知の陽性対照である（図6B）。

40

【0378】

ビヒクル処置動物の血清中のKLH特異的IgG値は、14日目にピークに達し、免疫化後28日目まで維持された（図6C）。抗KLH IgMに対する効果と同様に、CT

50

L A 4 - I g 処置によって抗 K L H I g G のピークは遅延し、ピークの大きさが低下した。これによって、A U C により測定された全体的な抗 K L H I g G 値も低下した（図 6 D）。生殖細胞系列化クローン 2 の抗 C D 3 0 L による C D 3 0 L の遮断は、0.3 m g / k g または 3 m g / k g で、一次抗 K L H I g G 応答のタイミングに対してある程度の影響を及ぼし、3 m g / k g で処置された 3 匹のうちの 2 匹において、ピークおよび全体的な（A U C）抗 K L H I g G 値の両方を低下させると思われた（図 6 C および 6 D）。

【 0 3 7 9 】

本発明の好ましい実施形態が本明細書に示され、記載されているが、かかる実施形態は例示のみを目的として提供されることは、当業者には明らかであろう。本発明から逸脱することなく、当業者には、多くの変更、変化、および置換が思いつくであろう。本明細書に記載される本発明の実施形態に対する様々な代替が、本発明の実施の際に採用され得ることを理解されたい。以下の特許請求の範囲は、本発明の範囲、およびこれらの特許請求の範囲内の方法および構造、ならびにそれらの均等がそれらによって包含されることが意図される。

【 0 3 8 0 】

6. 配列表

【 0 3 8 1 】

10

20

30

40

50

【表 2 7 - 1】

表 2 5 : 配列表

配列番号	配列	説明1	説明2	説明3
1	<i>QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISG YYWSWIRQPPVKGLEWIGYIFYSGYTKYNPS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY YCARDRWDFDYWGQGALVTVSS</i>	クローン _1_VH_親		
2	<i>QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISG YYWSWIRQPPVKGLEWIGYIFYSGYTKYNPS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY YCARDRWDFDYWGQGLVTVSS</i>	クローン _1_VH_生殖細胞系列化		
3	<i>AIQMTQSPSYLSASVGDRVTIACRASQGIRN NLGWYQQKPGKAPKLLIYAESSLQSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDFN YPYTFGGGTKLEIK</i>	クローン _1_VL_親		
4	<i>AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRN NLGWYQQKPGKAPKLLIYAESSLQSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDFN YPYTFGGGTKLEIK</i>	クローン _1_VL_生殖細胞系列化		
5	<i>EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFNFDD YAMHWVRQAPGKLEWVSGISWRSGNIGYAG SVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRPEDSAL YYCAKDKGIGFNWNYEGFDYWGQGLVTVSS</i>	クローン _2_VH_親		
6	<i>EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFNFDD YAMHWVRQAPGKLEWVSGISWRSGNIGYAD SVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAL YYCAKDKGIGFNWNYEGFDYWGQGLVTVSS</i>	クローン _2_VH_生殖細胞系列化		
7	<i>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISN HLAWFQQKPGKAPKSLIYAASSLQSGVPSKF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYVT YPLTFGGGTKVEIK</i>	クローン _2_VL_親		
8	<i>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISN HLAWFQQKPGKAPKSLIYAASSLQSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYVT YPLTFGGGTKVEIK</i>	クローン _2_VL_生殖細胞系列化		

【 0 3 8 2 】

10

20

30

40

50

【表 27-2】

9	<i>QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISG YYWSWIRQPPVKGLEWIGYIFYSGYTKYNPS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY YCARDRWDFDYWGQALVTVSS</i>	クローン _3_VH_親		
10	<i>QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISG YYWSWIRQPPVKGLEWIGYIFYSGYTKYNPS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY YCARDRWDFDYWGQGLVTVSS</i>	クローン _3_VH_生殖細胞系列化		
11	<i>DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAFSCRSSQSLH SNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASG VPDRFSGSGSDFTLKISRVEAADVGYYC MQALQTPRTFGQGTKVEIK</i>	クローン _3_VL_親		
12	<i>DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAFSCRSSQSLH SNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASG VPDRFSGSGSDFTLKISRVEAADVGYYC MQALQTPRTFGQGTKVEIK</i>	クローン _3_VL_生殖細胞系列化		
13	<i>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFPFSS YGMHWVRQAPGKLEWVTFIWFDGNNKDYAD SVKGRFVSIRDNSKNTLYLQMNSLRADDTAV YYCARNGVYYGSGAYVDYWGQGLVTVSS</i>	クローン _4_VH_親		
14	<i>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFPFSS YGMHWVRQAPGKLEWVTFIWFDGNNKDYAD SVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCARNGVYYGSGAYVDYWGQGLVTVSS</i>	クローン _4_VH_生殖細胞系列化		
15	<i>DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAFSCRSSQSLH SNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASG VPDRFSGSGSDFTLKISRVEAADVGYYC MQALQTPRTFGQGTKVEIK</i>	クローン _4_VL_親		
16	<i>DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAFSCRSSQSLH SNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASG VPDRFSGSGSDFTLKISRVEAADVGYYC MQALQTPRTFGQGTKVEIK</i>	クローン _4_VL_生殖細胞系列化		
17	<i>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSI YGMHWVRQAPGKLEWVAVIWDGSKYYVD SVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAREGNLFDYWGQGLVTVSS</i>	クローン _59_VH		
18	<i>DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQISS WLAWYQQKPGKAPKLLIYKASLESGVPSRF SGSGSGTEFTLTISSLKPDDFATYYCQQYKS YYTFGQGTKLEIK</i>	クローン _59_VL		

【0383】

10

20

30

40

50

【表 2 7 - 3】

19	QVHLVESGGGVVQPGRSRLSCAASGFAPNI YGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKVYAD SVKGRFISISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAKSGGITMVRGVFDYWGGGTLVTVSS	クローン _60_VH		
20	DIQMTQSPSSLPASVGDRVTITCRASQGIRN DLGWYQQKPGKAPKRLIHAASSLHSGVPSRF SGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNR YPITFGQGTRLEIK	クローン _60_VL		
21	QITLKESGPTLVKPTQTLTLCTFSGFSLST SGVGVGWIRQPPGKALEWLALIYWDDKRY PSLKSRLTITKDTSKNQVLTMTNMDPVDTA TYYCAHRRTTTVTIYYYYMDVWGKTTTVTS S	クローン _61_VH		
22	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSS NLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARF SGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNN WPFTFGPGTKVDIK	クローン _61_VL		
23	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFMFSS YSMNWVRQAPGKGLEWVSYISSSSSTIYDAD SVKGRFTISRDDAKNSLYLQMNSLRDEDTAV YYCTREAYPGYYNYMDVWGKTTTVTVSS	クローン _63_VH		
24	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISS RLAWYQQKPGKAPNLLIYKASNLESGVPSRF SGSGSGTEFTLTISSLQPDDEFATYYCQQYNS YSRTFGQGTKVEIK	クローン _63_VL		
25	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSN YAMTWVRQAPGKGLEWVSAISGFGGSTYYAD SVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAKDHDYYAFDYWGQGTLLVTVSS	クローン _64_VH		
26	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISS YLNWYQQKPGKAPKLLIYAVSSLQSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYS TPYTFGQGTKLEIK	クローン _64_VL		
27	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSN YAMTWVRQAPGKGLEWVSAISGYGGSTYYAA SVKGRFTISRDNKNTLFLQMNSLRAEDTAV YYCAKDHDYYAFDYWGQGTLLVPVSS	クローン _65_VH		
28	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISS YLNWYQQKPGKAPKLLIYASSSLQSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYS TPYTFGQGTKLEIK	クローン _65_VL		

10

20

30

40

【 0 3 8 4】

【表 2 7 - 4】

29	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCEVSGFTFSS YDMHWVRQVTGTGLEWVSSIGIGDITYYPGS VKGRFTISRENAKNSLYLQMNSLRGGDTGVY YCARGEWDLWYFMDVWGKGTITVTVSS	クローン _80_VH		
30	DIQMTQSPSSLSASIGDRVTITCRASQGISS WLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQANS FPLTFGGGTKEIK	クローン _80_VL		
31	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGITFSN AWMSWVRQAPGKLEWVGRIKSKTYGGTDDY AAPVKGRFIIISRDDSKDTLYLQMNSLKTEDT AIYYCTTDPWNYVNYNYFMDVWGKGTITVTVS S	クローン _82_VH		
32	DIQMTQSPSSLSASVIGDRVTITCRASQDIRN YLAWYQQKPGKITHLLVYAASLQSGVPSRF SGSGSGTDFTLTINSLQPEDVATYYCQNYFS VPLTFGGGTKEIK	クローン _82_VL		
33	MDPGLQQALNGMAPPDGTAMHVPAGSVASHL GTTSRSYFYLTATLALCLVFTVATIMVLVV QRTDSIPNSPDNVPLKGGNCSEDLICILKRA PFKKSWAYLQVAKHLNKTLSWNKDGILHGV RYQDGNLVIQFPGLYFIICQLQFLVQCPNNS VDLKLELLINKHIKKQALVTVCESGMQTKHV YQNLSQLLDYLVNTTISVNVDTFQYIDTS TFPLENVLSIFLYSNSD	CD30L 完全長 配列		
34	QRTDSIPNSPDNVPLKGGNCSEDLICILKRA PFKKSWAYLQVAKHLNKTLSWNKDGILHGV RYQDGNLVIQFPGLYFIICQLQFLVQCPNNS VDLKLELLINKHIKKQALVTVCESGMQTKHV YQNLSQLLDYLVNTTISVNVDTFQYIDTS TFPLENVLSIFLYSNSD	CD30L細胞外ド メイン 配列		
766	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISS YIWSWIRQPAGKLEWIGRIYASGNTNYPNS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSMTAADTAVY YCARDYRVAGTYYYYYGLDVWGQGTTVTVSS	参照- 1 (Ref1)_VH		
767	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGV YDYVSWYQQHPGKAPKLMIEVSNRPSGVSN RFSGSKSGNTASLTISGLQTEADYYCSSY TSRSTWVFGGGTKLTVL	参照- 1 (Ref1)_VL		
768	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISS YIWSWIRQPAGKLEWIGRIYASGNTNYPNS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSMTAADTAVY YCARDYRVAGTYYYYYGLDVWGQGTTVTVSS	参照-1 (Ref1)_ 重鎖 (HC)		

【 0 3 8 5 】

10

20

30

40

【表 2 7 - 5】

	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTQSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHCTCPAPEAAGAPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSGDSFFLYSLKLTVDKSRWQQGNVFCFV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK			
769	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGV YDYVSWYQQHPGKAPKLMIEVSNRPSGVSN RFSKSGKSGNTASLTISGLQTEADYYCSSY TSRSTWVFGGKTLTVLGGPKAAPSVTLFPP SSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKAD SSPVKAGVETTPSKQSNKYAASSYLSLTP EQWKS HKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	参照-1 (Ref1) _ 軽鎖 (LC)		
100	GGSIGY	クローン_1	Chothia	CDR-H1
101	GGSIGYYWS		AbM	
102	GYYS		Kabat	
103	SGYYWS		Contact	
104	GGSIGYY		IMGT	
105	GGSIGY	クローン_1_生 殖細胞系列化	Chothia	CDR-H1
106	GGSIGYYWS		AbM	
107	GYYS		Kabat	
108	SGYYWS		Contact	
109	GGSIGYY		IMGT	
110	GFNFDDY	クローン_2	Chothia	CDR-H1
111	GFNFDDYAMH		AbM	
112	DYAMH		Kabat	
113	DDYAMH		Contact	
114	GFNFDDYA		IMGT	
115	GFNFDDY	クローン_2_生 殖細胞系列化	Chothia	CDR-H1
116	GFNFDDYAMH		AbM	
117	DYAMH		Kabat	
118	DDYAMH		Contact	
119	GFNFDDYA		IMGT	
120	GGSIGY	クローン_3	Chothia	CDR-H1

【 0 3 8 6 】

10

20

30

40

50

【表 2 7 - 6】

121	GGSISGYYS		AbM	
122	GYYS		Kabat	
123	SGYYS		Contact	
124	GGSISGY		IMGT	
125	GGSISGY	クローン_3_生 殖細胞系列化	Chothia	CDR-H1
126	GGSISGYYS		AbM	
127	GYYS		Kabat	
128	SGYYS		Contact	
129	GGSISGY		IMGT	
130	GPFSSY	クローン_4	Chothia	CDR-H1
131	GPFSSYGMH		AbM	
132	SYGMH		Kabat	
133	SSYGMH		Contact	
134	GPFSSYG		IMGT	
135	GPFSSY	クローン_4_生 殖細胞系列化	Chothia	CDR-H1
136	GPFSSYGMH		AbM	
137	SYGMH		Kabat	
138	SSYGMH		Contact	
139	GPFSSYG		IMGT	
140	FYSY	クローン_1	Chothia	CDR-H2
141	YIFYSGYTK		AbM	
142	YIFYSGYTKYNPSLKS		Kabat	
143	WIFYIFYSGYTK		Contact	
144	IFYSGYT		IMGT	
145	FYSY	クローン_1_生 殖細胞系列化	Chothia	CDR-H2
146	YIFYSGYTK		AbM	
147	YIFYSGYTKYNPSLKS		Kabat	
148	WIFYIFYSGYTK		Contact	
149	IFYSGYT		IMGT	
150	SWRSGN	クローン_2	Chothia	CDR-H2
151	GISWRSGNIG		AbM	
152	GISWRSGNIGYAGSVKG		Kabat	
153	WVSGISWRSGNIG		Contact	
154	ISWRSGNI		IMGT	
155	SWRSGN	クローン_2_生 殖細胞系列化	Chothia	CDR-H2

【 0 3 8 7 】

10

20

30

40

50

【表 2 7 - 7】

156	GISWRSGNIG		AbM	
157	GISWRSGNIGYADSVKG		Kabat	
158	WVSGISWRSGNIG		Contact	
159	ISWRSGNI		IMGT	
160	FYSGY	クローン_3	Chothia	CDR-H2
161	YIFYSGYTK		AbM	
162	YIFYSGYTKYNPSLKS		Kabat	
163	WIGYIFYSGYTK		Contact	
164	IFYSGYT		IMGT	
165	FYSGY	クローン_3_生殖細胞系列化	Chothia	CDR-H2
166	YIFYSGYTK		AbM	
167	YIFYSGYTKYNPSLKS		Kabat	
168	WIGYIFYSGYTK		Contact	
169	IFYSGYT		IMGT	
170	WFDGNN	クローン_4	Chothia	CDR-H2
171	FIWFDGNNKD		AbM	
172	FIWFDGNNKDYADSVKG		Kabat	
173	WVTFIWFDGNNKD		Contact	
174	IWFDGNNK		IMGT	
175	WFDGNN	クローン_4_生殖細胞系列化	Chothia	CDR-H2
176	FIWFDGNNKD		AbM	
177	FIWFDGNNKDYADSVKG		Kabat	
178	WVTFIWFDGNNKD		Contact	
179	IWFDGNNK		IMGT	
180	DRWDFDY	クローン_1	Chothia	CDR-H3
181	DRWDFDY		AbM	
182	DRWDFDY		Kabat	
183	ARDRWDFD		Contact	
184	ARDRWDFDY		IMGT	
185	DRWDFDY	クローン_1_生殖細胞系列化	Chothia	CDR-H3
186	DRWDFDY		AbM	
187	DRWDFDY		Kabat	
188	ARDRWDFD		Contact	
189	ARDRWDFDY		IMGT	
190	DKGIGFNWNYEGFDY	クローン_2	Chothia	CDR-H3

【 0 3 8 8 】

10

20

30

40

50

【表 2 7 - 8】

191	DKGIGFNWNYEGFDY		AbM	
192	DKGIGFNWNYEGFDY		Kabat	
193	AKDKGIGFNWNYEGFD		Contact	
194	AKDKGIGFNWNYEGFDY		IMGT	
195	DKGIGFNWNYEGFDY	クローン_2_生殖細胞系列化	Chothia	CDR-H3
196	DKGIGFNWNYEGFDY		AbM	
197	DKGIGFNWNYEGFDY		Kabat	
198	AKDKGIGFNWNYEGFD		Contact	
199	AKDKGIGFNWNYEGFDY		IMGT	
200	DRWDFDY	クローン_3	Chothia	CDR-H3
201	DRWDFDY		AbM	
202	DRWDFDY		Kabat	
203	ARDRWDFD		Contact	
204	ARDRWDFDY		IMGT	
205	DRWDFDY	クローン_3_生殖細胞系列化	Chothia	CDR-H3
206	DRWDFDY		AbM	
207	DRWDFDY		Kabat	
208	ARDRWDFD		Contact	
209	ARDRWDFDY		IMGT	
210	NGVYYGSGAYVDY	クローン_4	Chothia	CDR-H3
211	NGVYYGSGAYVDY		AbM	
212	NGVYYGSGAYVDY		Kabat	
213	ARNGVYYGSGAYVD		Contact	
214	ARNGVYYGSGAYVDY		IMGT	
215	NGVYYGSGAYVDY	クローン_4_生殖細胞系列化	Chothia	CDR-H3
216	NGVYYGSGAYVDY		AbM	
217	NGVYYGSGAYVDY		Kabat	
218	ARNGVYYGSGAYVD		Contact	
219	ARNGVYYGSGAYVDY		IMGT	
220	GFTFSIY	クローン_59	Chothia	CDR-H1
221	GFTFSIYGMH		AbM	
222	IYGMH		Kabat	
223	SIYGMH		Contact	
224	GFTFSIYG		IMGT	
225	GFAFNIY	クローン_60	Chothia	CDR-H1

【 0 3 8 9】

10

20

30

40

50

【表 2 7 - 9】

226	GFAFNIYGMH		AbM	
227	IYGMH		Kabat	
228	NIYGMH		Contact	
229	GFAFNIYG		IMGT	
230	GFSLSSTSGV	クローン_61	Chothia	CDR-H1
231	GFSLSSTSGVGVG		AbM	
232	TSGVGVG		Kabat	
233	STSGVGVG		Contact	
234	GFSLSSTSGVG		IMGT	
235	WYDGSN	クローン_59	Chothia	CDR-H2
236	VIWYDGSNKY		AbM	
237	VIWYDGSNKYYVDSVKG		Kabat	
238	WVAVIWYDGSNKY		Contact	
239	IWYDGSNK		IMGT	
240	SYDGSN	クローン_60	Chothia	CDR-H2
241	VISYDGSNKV		AbM	
242	VISYDGSNKVYADSVKG		Kabat	
243	WVAVISYDGSNKV		Contact	
244	ISYDGSNK		IMGT	
245	YWNDD	クローン_61	Chothia	CDR-H2
246	LIYWNDKDR		AbM	
247	LIYWNDKRYSPSLKS		Kabat	
248	WLALIYWNDKDR		Contact	
249	IYWNDK		IMGT	
250	EGNLFDY	クローン_59	Chothia	CDR-H3
251	EGNLFDY		AbM	
252	EGNLFDY		Kabat	
253	AREGNLFD		Contact	
254	AREGNLFDY		IMGT	
255	SGGITMVRGVFDY	クローン_60	Chothia	CDR-H3
256	SGGITMVRGVFDY		AbM	
257	SGGITMVRGVFDY		Kabat	
258	AKSGGITMVRGVFD		Contact	
259	AKSGGITMVRGVFDY		IMGT	
260	RRTTIVTIYYYYMDV	クローン_61	Chothia	CDR-H3
261	RRTTIVTIYYYYMDV		AbM	
262	RRTTIVTIYYYYMDV		Kabat	

【 0 3 9 0 】

10

20

30

40

50

【表 2 7 - 1 0】

263	AHRRTTTVTIYYYYMD		Contact	
264	AHRRTTTVTIYYYYMDV		IMGT	
300	RASQGIRNNLG	クローン_1	Chothia	CDR-L1
301	RASQGIRNNLG		AbM	
302	RASQGIRNNLG		Kabat	
303	RNNLGWY		Contact	
304	QGIRNN		IMGT	
305	RASQGIRNNLG	クローン_1_生 殖細胞系列化	Chothia	CDR-L1
306	RASQGIRNNLG		AbM	
307	RASQGIRNNLG		Kabat	
308	RNNLGWY		Contact	
309	QGIRNN		IMGT	
310	RASQGISNHLA	クローン_2	Chothia	CDR-L1
311	RASQGISNHLA		AbM	
312	RASQGISNHLA		Kabat	
313	SNHLAWF		Contact	
314	QGISNH		IMGT	
315	RASQGISNHLA	クローン_2_生 殖細胞系列化	Chothia	CDR-L1
316	RASQGISNHLA		AbM	
317	RASQGISNHLA		Kabat	
318	SNHLAWF		Contact	
319	QGISNH		IMGT	
320	RSSQSLHSGYNYLD	クローン_3	Chothia	CDR-L1
321	RSSQSLHSGYNYLD		AbM	
322	RSSQSLHSGYNYLD		Kabat	
323	LHSGYNYLDWY		Contact	
324	QSLHSGYNY		IMGT	
325	RSSQSLHSGYNYLD	クローン_3_生 殖細胞系列化	Chothia	CDR-L1
326	RSSQSLHSGYNYLD		AbM	
327	RSSQSLHSGYNYLD		Kabat	
328	LHSGYNYLDWY		Contact	
329	QSLHSGYNY		IMGT	
330	RSSQSLHSGYNYLD	クローン_4	Chothia	CDR-L1
331	RSSQSLHSGYNYLD		AbM	
332	RSSQSLHSGYNYLD		Kabat	

【 0 3 9 1】

10

20

30

40

50

【表 2 7 - 1 1】

333	LHSNGYNYLDWY		Contact	
334	QSLHLSNGYNY		IMGT	
335	RSSQSLHLSNGYNYLD	クローン_4_生 殖細胞系列化	Chothia	CDR-L1
336	RSSQSLHLSNGYNYLD		AbM	
337	RSSQSLHLSNGYNYLD		Kabat	
338	LHSNGYNYLDWY		Contact	
339	QSLHLSNGYNY		IMGT	
340	AESSLQS	クローン_1	Chothia	CDR-L2
341	AESSLQS		AbM	
342	AESSLQS		Kabat	
343	LLIYAESSLQ		Contact	
344	AE		IMGT	
345	AESSLQS	クローン_1_生 殖細胞系列化	Chothia	CDR-L2
346	AESSLQS		AbM	
347	AESSLQS		Kabat	
348	LLIYAESSLQ		Contact	
349	AE		IMGT	
350	AASSLQS	クローン_2	Chothia	CDR-L2
351	AASSLQS		AbM	
352	AASSLQS		Kabat	
353	SLIYAASSLQ		Contact	
354	AA		IMGT	
355	AASSLQS	クローン_2_生 殖細胞系列化	Chothia	CDR-L2
356	AASSLQS		AbM	
357	AASSLQS		Kabat	
358	SLIYAASSLQ		Contact	
359	AA		IMGT	
360	LGSNRAS	クローン_3	Chothia	CDR-L2
361	LGSNRAS		AbM	
362	LGSNRAS		Kabat	
363	LLIYLGSNRA		Contact	
364	LG		IMGT	
365	LGSNRAS	クローン_3_生 殖細胞系列化	Chothia	CDR-L2
366	LGSNRAS		AbM	
367	LGSNRAS		Kabat	

【 0 3 9 2】

10

20

30

40

50

【表 2 7 - 1 2】

368	LLIYLGSNRA		Contact	
369	LG		IMGT	
370	LGSNRAS	クローン_4	Chothia	CDR-L2
371	LGSNRAS		AbM	
372	LGSNRAS		Kabat	
373	LLIYLGSNRA		Contact	
374	LG		IMGT	
375	LGSNRAS	クローン_4_生 殖細胞系列化	Chothia	CDR-L2
376	LGSNRAS		AbM	
377	LGSNRAS		Kabat	
378	LLIYLGSNRA		Contact	
379	LG		IMGT	
380	LQDFNYPYT	クローン_1	Chothia	CDR-L3
381	LQDFNYPYT		AbM	
382	LQDFNYPYT		Kabat	
383	LQDFNYPY		Contact	
384	LQDFNYPYT		IMGT	
385	LQDFNYPYT	クローン_1_生 殖細胞系列化	Chothia	CDR-L3
386	LQDFNYPYT		AbM	
387	LQDFNYPYT		Kabat	
388	LQDFNYPY		Contact	
389	LQDFNYPYT		IMGT	
390	QQYVTYPLT	クローン_2	Chothia	CDR-L3
391	QQYVTYPLT		AbM	
392	QQYVTYPLT		Kabat	
393	QQYVTYPL		Contact	
394	QQYVTYPLT		IMGT	
395	QQYVTYPLT	クローン_2_生 殖細胞系列化	Chothia	CDR-L3
396	QQYVTYPLT		AbM	
397	QQYVTYPLT		Kabat	
398	QQYVTYPL		Contact	
399	QQYVTYPLT		IMGT	
400	MQALQTPRT	クローン_3	Chothia	CDR-L3
401	MQALQTPRT		AbM	
402	MQALQTPRT		Kabat	

【 0 3 9 3 】

10

20

30

40

50

【表 2 7 - 1 3】

403	MQALQTPR		Contact	
404	MQALQTPRT		IMGT	
405	MQALQTPRT	クローン_3_生 殖細胞系列化	Chothia	CDR-L3
406	MQALQTPRT		AbM	
407	MQALQTPRT		Kabat	
408	MQALQTPR		Contact	
409	MQALQTPRT		IMGT	
410	MQALQTPRT	クローン_4	Chothia	CDR-L3
411	MQALQTPRT		AbM	
412	MQALQTPRT		Kabat	
413	MQALQTPR		Contact	
414	MQALQTPRT		IMGT	
415	MQALQTPRT	クローン_4_生 殖細胞系列化	Chothia	CDR-L3
416	MQALQTPRT		AbM	
417	MQALQTPRT		Kabat	
418	MQALQTPR		Contact	
419	MQALQTPRT		IMGT	
420	RASQSISSWLA	クローン_59	Chothia	CDR-L1
421	RASQSISSWLA		AbM	
422	RASQSISSWLA		Kabat	
423	SSWLAWY		Contact	
424	QSISSW		IMGT	
425	RASQGIRNDLG	クローン_60	Chothia	CDR-L1
426	RASQGIRNDLG		AbM	
427	RASQGIRNDLG		Kabat	
428	RNDLGWY		Contact	
429	QGIRND		IMGT	
430	RASQSVSSNLA	クローン_61	Chothia	CDR-L1
431	RASQSVSSNLA		AbM	
432	RASQSVSSNLA		Kabat	
433	SSNLAWY		Contact	
434	QSVSSN		IMGT	
435	KASSLES	クローン_59	Chothia	CDR-L2
436	KASSLES		AbM	
437	KASSLES		Kabat	
438	LLIYKASSLE		Contact	

【 0 3 9 4】

10

20

30

40

50

【表 2 7 - 1 4】

439	KA		IMGT	
440	AASSLHS	クローン_60	Chothia	CDR-L2
441	AASSLHS		AbM	
442	AASSLHS		Kabat	
443	RLIHAASSLH		Contact	
444	AA		IMGT	
445	GASTRAT	クローン_61	Chothia	CDR-L2
446	GASTRAT		AbM	
447	GASTRAT		Kabat	
448	LLIYGASTRA		Contact	
449	GA		IMGT	
450	QQYKSYYT	クローン_59	Chothia	CDR-L3
451	QQYKSYYT		AbM	
452	QQYKSYYT		Kabat	
453	QQYKSYY		Contact	
454	QQYKSYYT		IMGT	
455	LQHNRYPIT	クローン_60	Chothia	CDR-L3
456	LQHNRYPIT		AbM	
457	LQHNRYPIT		Kabat	
458	LQHNRYPIT		Contact	
459	LQHNRYPIT		IMGT	
460	QQYNNWPFT	クローン_61	Chothia	CDR-L3
461	QQYNNWPFT		AbM	
462	QQYNNWPFT		Kabat	
463	QQYNNWPF		Contact	
464	QQYNNWPFT		IMGT	
465	GFMFSSY	クローン_63	Chothia	CDR-H1
466	GFMFSSYSMN		AbM	
467	SSYSMN		Kabat	
468	SSYSMN		Contact	
469	GFMFSSYS		IMGT	
470	GFTFSNY	クローン_64	Chothia	CDR-H1
471	GFTFSNYAMT		AbM	
472	NYAMT		Kabat	
473	SNYAMT		Contact	
474	GFTFSNYA		IMGT	
475	GFTFSNY	クローン_65	Chothia	CDR-H1

【 0 3 9 5 】

10

20

30

40

50

【表 2 7 - 1 5】

476	GFTFSNYAMT		AbM	
477	NYAMT		Kabat	
478	SNYAMT		Contact	
479	GFTFSNYA		IMGT	
480	GFTFSSY	クローン_80	Chothia	CDR-H1
481	GFTFSSYDMH		AbM	
482	SYDMH		Kabat	
483	SSYDMH		Contact	
484	GFTFSSYD		IMGT	
485	GITFSNA	クローン_82	Chothia	CDR-H1
486	GITFSNAWMS		AbM	
487	NAWMS		Kabat	
488	SNAWMS		Contact	
489	GITFSNAW		IMGT	
490	SSSSST	クローン_63	Chothia	CDR-H2
491	YISSSSSTIY		AbM	
492	YISSSSSTIYDADSVKG		Kabat	
493	WVSYISSSSSTIY		Contact	
494	ISSSSSTI		IMGT	
495	SGFGGS	クローン_64	Chothia	CDR-H2
496	AISGFGGSTY		AbM	
497	AISGFGGSTYADSVKG		Kabat	
498	WVSAISGFGGSTY		Contact	
499	ISGFGGST		IMGT	
513	SGYGGS	クローン_65	Chothia	CDR-H2
514	AISGYGGSTY		AbM	
515	AISGYGGSTYYAASVKG		Kabat	
516	WVSAISGYGGSTY		Contact	
517	ISGYGGST		IMGT	
518	GIGGD	クローン_80	Chothia	CDR-H2
519	SIGIGGDTY		AbM	
520	SIGIGGDTYYPGSVKG		Kabat	
521	WVSSIGIGGDTY		Contact	
522	IGIGGDT		IMGT	
523	KSKTYGGT	クローン_82	Chothia	CDR-H2
524	RIKSKTYGGTTD		AbM	
525	RIKSKTYGGTTDYAAPVKG		Kabat	

【 0 3 9 6】

10

20

30

40

50

【表 2 7 - 1 6】

526	WVGRIKSKTYGGTTD		Contact	
527	IKSKTYGGTT		IMGT	
528	EAYPGYYNYMDV	クローン_63	Chothia	CDR-H3
529	EAYPGYYNYMDV		AbM	
530	EAYPGYYNYMDV		Kabat	
531	TREAYPGYYNYMD		Contact	
532	TREAYPGYYNYMDV		IMGT	
533	DHDYYAFDY	クローン_64	Chothia	CDR-H3
534	DHDYYAFDY		AbM	
535	DHDYYAFDY		Kabat	
536	AKDHDYYAFD		Contact	
537	AKDHDYYAFDY		IMGT	
538	DHDYYAFDY	クローン_65	Chothia	CDR-H3
539	DHDYYAFDY		AbM	
540	DHDYYAFDY		Kabat	
541	AKDHDYYAFD		Contact	
542	AKDHDYYAFDY		IMGT	
543	GEWDLWYFMDV	クローン_80	Chothia	CDR-H3
544	GEWDLWYFMDV		AbM	
545	GEWDLWYFMDV		Kabat	
546	ARGEWDLWYFMD		Contact	
547	ARGEWDLWYFMDV		IMGT	
548	DPWNYVNYNYFMDV	クローン_82	Chothia	CDR-H3
549	DPWNYVNYNYFMDV		AbM	
550	DPWNYVNYNYFMDV		Kabat	
551	TTDPWNYVNYNYFMD		Contact	
552	TTDPWNYVNYNYFMDV		IMGT	
553	RASQSISSRLA	クローン_63	Chothia	CDR-L1
554	RASQSISSRLA		AbM	
555	RASQSISSRLA		Kabat	
556	SSRLAWY		Contact	
557	QSISSR		IMGT	
558	RASQSISSYLN	クローン_64	Chothia	CDR-L1
559	RASQSISSYLN		AbM	
560	RASQSISSYLN		Kabat	
561	SSYLNWY		Contact	
562	QSISSY		IMGT	

【 0 3 9 7 】

10

20

30

40

50

【表 2 7 - 1 7】

563	RASQSINSYLN	クローン_65	Chothia	CDR-L1
564	RASQSINSYLN		AbM	
565	RASQSINSYLN		Kabat	
566	NSYLNWY		Contact	
567	QSINSY		IMGT	
568	RASQGISSWLA	クローン_80	Chothia	CDR-L1
569	RASQGISSWLA		AbM	
570	RASQGISSWLA		Kabat	
571	SSWLAWY		Contact	
572	QGISSW		IMGT	
573	RASQDIRNYLA	クローン_82	Chothia	CDR-L1
574	RASQDIRNYLA		AbM	
575	RASQDIRNYLA		Kabat	
576	RNYLAWY		Contact	
577	QDIRNY		IMGT	
578	KASNLES	クローン_63	Chothia	CDR-L2
579	KASNLES		AbM	
580	KASNLES		Kabat	
581	LLIYKASNLE		Contact	
582	KA		IMGT	
583	AVSSLQS	クローン_64	Chothia	CDR-L2
584	AVSSLQS		AbM	
585	AVSSLQS		Kabat	
586	LLIYAVSSLQ		Contact	
587	AV		IMGT	
588	SASSLQS	クローン_65	Chothia	CDR-L2
589	SASSLQS		AbM	
590	SASSLQS		Kabat	
591	LLIYSASSLQ		Contact	
592	SA		IMGT	
593	AASSLQS	クローン_80	Chothia	CDR-L2
594	AASSLQS		AbM	
595	AASSLQS		Kabat	
596	LLIYAASSLQ		Contact	
597	AA		IMGT	
598	AASTLQS	クローン_82	Chothia	CDR-L2
599	AASTLQS		AbM	

【 0 3 9 8 】

10

20

30

40

50

【表 2 7 - 1 8】

600	AATLQS		Kabat	
601	LLVYAASTLQ		Contact	
602	AA		IMGT	
603	QQYNSYSRT	クローン_63	Chothia	CDR-L3
604	QQYNSYSRT		AbM	
605	QQYNSYSRT		Kabat	
606	QQYNSYSR		Contact	
607	QQYNSYSRT		IMGT	
608	QQSYSTPYT	クローン_64	Chothia	CDR-L3
609	QQSYSTPYT		AbM	
610	QQSYSTPYT		Kabat	
611	QQSYSTPY		Contact	
612	QQSYSTPYT		IMGT	
613	QQSYSTPYT	クローン_65	Chothia	CDR-L3
614	QQSYSTPYT		AbM	
615	QQSYSTPYT		Kabat	
616	QQSYSTPY		Contact	
617	QQSYSTPYT		IMGT	
618	QQANSFPLT	クローン_80	Chothia	CDR-L3
619	QQANSFPLT		AbM	
620	QQANSFPLT		Kabat	
621	QQANSFPL		Contact	
622	QQANSFPLT		IMGT	
623	QNYFSVPLT	クローン_82	Chothia	CDR-L3
624	QNYFSVPLT		AbM	
625	QNYFSVPLT		Kabat	
626	QNYFSVPL		Contact	
627	QNYFSVPLT		IMGT	
628	VSGGSISGY	クローン_1_生殖細胞系列化	Aho	CDR-H1
629	ASGFNFDDYA	クローン_2_生殖細胞系列化	Aho	CDR-H1
630	VSGFTFSSYD	クローン_80	Aho	CDR-H1
631	ASGFMFSSYS	クローン_63	Aho	CDR-H1
632	ASGFTFSNYA	クローン_64	Aho	CDR-H1

【 0 3 9 9 】

10

20

30

40

50

【表 27-19】

633	ASGFTFSNYA	クローン_65	Aho	CDR-H1
634	VSGITFSNAW	クローン_82	Aho	CDR-H1
635	GYYS (配列番号107)	クローン_1_生殖細胞系列化	架橋	CDR-H1
636	DYAMH (配列番号117)	クローン_2_生殖細胞系列化	架橋	CDR-H1
637	SYDMH (配列番号482)	クローン_80	架橋	CDR-H1
638	SYSMN (配列番号467)	クローン_63	架橋	CDR-H1
639	NYAMT (配列番号472)	クローン_64	架橋	CDR-H1
640	NYAMT (配列番号477)	クローン_65	架橋	CDR-H1
641	NAWMS (配列番号487)	クローン_82	架橋	CDR-H1
642	IFYSGYTKYNPSLKSR	クローン_1_生殖細胞系列化	Aho	CDR-H2
643	ISWRSGNIGYADSVKGR	クローン_2_生殖細胞系列化	Aho	CDR-H2
644	IGIGGDTYYPGSVKGR	クローン_80	Aho	CDR-H2
645	ISSSSSTIYDADSVKGR	クローン_63	Aho	CDR-H2
646	ISGFGGSTYYADSVKGR	クローン_64	Aho	CDR-H2
647	ISGYGGSTYYAASVKGR	クローン_65	Aho	CDR-H2
648	IKSKTYGGTTDYAAPVKGR	クローン_82	Aho	CDR-H2
649	WIGYIFYSGYTK (配列番号148)	クローン_1_生殖細胞系列化	架橋	CDR-H2
650	WVSGISWRSGNIG (配列番号158)	クローン_2_生殖細胞系列化	架橋	CDR-H2
651	WVSSIGIGGDTY (配列番号521)	クローン_80	架橋	CDR-H2
652	WVSYISSSSSTIY (配列番号493)	クローン_63	架橋	CDR-H2

【0400】

10

20

30

40

50

【表 27-20】

653	WVSAISGFGGSTY (配列番号498)	クローン_64	架橋	CDR-H2
654	WVSAISGYGGSTY (配列番号516)	クローン_65	架橋	CDR-H2
655	WVGRIKSKTYGGTTD (配列番号526)	クローン_82	架橋	CDR-H2
656	DRWDFD	クローン_1_生殖細胞系列化	Aho	CDR-H3
657	DKGIGFNWNYEGFD	クローン_2_生殖細胞系列化	Aho	CDR-H3
658	GEWDLWYFMD	クローン_80	Aho	CDR-H3
659	EAYPGYYNYMD	クローン_63	Aho	CDR-H3
660	DHDYYAFD	クローン_64	Aho	CDR-H3
661	DHDYYAFD	クローン_65	Aho	CDR-H3
662	DPWNYVNYNYFMD	クローン_82	Aho	CDR-H3
663	DRWDFDY (配列番号187)	クローン_1_生殖細胞系列化	架橋	CDR-H3
664	DKGIGFNWNYEGFDY (配列番号197)	クローン_2_生殖細胞系列化	架橋	CDR-H3
665	GEWDLWYFMDV (配列番号545)	クローン_80	架橋	CDR-H3
666	EAYPGYYNYMDV (配列番号530)	クローン_63	架橋	CDR-H3
667	DHDYYAFDY (配列番号535)	クローン_64	架橋	CDR-H3
668	DHDYYAFDY (配列番号540)	クローン_65	架橋	CDR-H3
669	DPWNYVNYNYFMDV (配列番号550)	クローン_82	架橋	CDR-H3
670	ASQGIRNN	クローン_1_生殖細胞系列化	Aho	CDR-L1
671	ASQGISNH	クローン_2_生殖細胞系列化	Aho	CDR-L1
672	ASQGISSW	クローン_80	Aho	CDR-L1

【0401】

10

20

30

40

50

【表 2 7 - 2 1】

673	ASQSISSR	クローン_63	Aho	CDR-L1
674	ASQSISSY	クローン_64	Aho	CDR-L1
675	ASQSINSY	クローン_65	Aho	CDR-L1
676	ASQDIRNY	クローン_82	Aho	CDR-L1
677	RASQGIRNNLG (配列番号307)	クローン_1_生殖細胞系列化	架橋	CDR-L1
678	RASQGISNHLA (配列番号317)	クローン_2_生殖細胞系列化	架橋	CDR-L1
679	RASQGISSWLA (配列番号570)	クローン_80	架橋	CDR-L1
680	RASQSISSRLA (配列番号555)	クローン_63	架橋	CDR-L1
681	RASQSISSYLN (配列番号560)	クローン_64	架橋	CDR-L1
682	RASQSINSYLN (配列番号565)	クローン_65	架橋	CDR-L1
683	RASQDIRNYLA (配列番号575)	クローン_82	架橋	CDR-L1
684	AESSLQSGVPSR	クローン_1_生殖細胞系列化	Aho	CDR-L2
685	AASSLQSGVPSR	クローン_2_生殖細胞系列化	Aho	CDR-L2
686	AASSLQSGVPSR	クローン_80	Aho	CDR-L2
687	KASNLESGVPSR	クローン_63	Aho	CDR-L2
688	AVSSLQSGVPSR	クローン_64	Aho	CDR-L2
689	SASSLQSGVPSR	クローン_65	Aho	CDR-L2
690	AASTLQSGVPSR	クローン_82	Aho	CDR-L2
691	AESSLQS (配列番号347)	クローン_1_生殖細胞系列化	架橋	CDR-L2
692	AASSLQS (配列番号357)	クローン_2_生殖細胞系列化	架橋	CDR-L2

【 0 4 0 2 】

10

20

30

40

50

【表 2 7 - 2 2】

693	AASSLQS (配列番号595)	クローン_80	架橋	CDR-L2
694	KASNLES (配列番号580)	クローン_63	架橋	CDR-L2
695	AVSSLQS (配列番号585)	クローン_64	架橋	CDR-L2
696	SASSLQS (配列番号590)	クローン_65	架橋	CDR-L2
697	AASTLQS (配列番号600)	クローン_82	架橋	CDR-L2
698	DFNYPY	クローン_1_生殖細胞系列化	Aho	CDR-L3
699	YVITYPL	クローン_2_生殖細胞系列化	Aho	CDR-L3
700	ANSFPL	クローン_80	Aho	CDR-L3
701	YNSYSR	クローン_63	Aho	CDR-L3
702	SYSTPY	クローン_64	Aho	CDR-L3
703	SYSTPY	クローン_65	Aho	CDR-L3
704	YFSVPL	クローン_82	Aho	CDR-L3
705	LQDFNYPYT (配列番号387)	クローン_1_生殖細胞系列化	架橋	CDR-L3
706	QQYVITYPLT (配列番号397)	クローン_2_生殖細胞系列化	架橋	CDR-L3
707	QQANSFPLT (配列番号620)	クローン_80	架橋	CDR-L3
708	QQYNSYSRT (配列番号605)	クローン_63	架橋	CDR-L3
709	QQSYSTPYT (配列番号610)	クローン_64	架橋	CDR-L3
710	QQSYSTPYT (配列番号615)	クローン_65	架橋	CDR-L3
711	QNYFSVPLT (配列番号625)	クローン_82	架橋	CDR-L3
712	X1-Y-X2-X3-X4、式中、X1は、G、DまたはSであり、X2は、Y、AまたはDであり、X3は、WまたはMであり、	コンセンサス_1	Kabatに基づく	CDR-H1

【 0 4 0 3 】

10

20

30

40

50

【表 2 7 - 2 3】

	およびX4は、SまたはHである(配列番号712)。			
713	X1-X2-X3-X4-X5、式中、X1は、G、D、N、またはSであり、X2は、YまたはAであり、X3は、Y、A、S、W、またはDであり、X4は、WまたはMであり、およびX5は、N、T、SまたはHである(配列番号713)・	コンセンサス _2	Kabatに基づく	CDR-H1
714	G-X1-X2-X3-X4-X5-Y、式中、X1は、GまたはFであり、X2は、S、N、またはTであり、X3は、IまたはFであり、X4は、SまたはDであり、およびX5は、G、D、またはSである(配列番号714)。	コンセンサス _1	Chothiaに基づく	CDR-H1
715	G-X1-X2-X3-X4-X5-X6、式中、X1は、G、FまたはIであり、X2は、S、N、T、またはMであり、X3は、IまたはFであり、X4は、SまたはDであり、X5は、G、D、S、またはNであり、およびX6は、YまたはAである(配列番号715)。	コンセンサス _2	Chothiaに基づく	CDR-H1
716	G-X1-X2-X3-X4-X5-Y-X6-X7-X8、式中、X1は、GまたはFであり、X2は、S、N、またはTであり、X3は、IまたはFであり、X4は、SまたはDであり、X5は、G、D、またはSであり、X6は、Y、A、またはDであり、X7は、WまたはMであり、およびX8は、SまたはHである(配列番号716)。	コンセンサス _1	AbMに基づく	CDR-H1
717	G-X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9、式中、X1は、G、FまたはIであり、X2は、S、N、TまたはMであり、X3は、IまたはFであり、X4は、SまたはDであり、X5は、G、D、SまたはNであり、X6は、YまたはAであり、X7は、Y、A、D、SまたはWであり、X8は、WまたはMであり、およびX9は、S、H、NまたはTである(配列番号717)。	コンセンサス _2	AbMに基づく	CDR-H1
718	X1-X2-Y-X3-X4-X5、式中、X1は、SまたはDであり、X2は、G、DまたはSであり、X3は、Y、AまたはDであり、X4は、WまたはMであり、およ	コンセンサス _1	Contactに基づく	CDR-H1

【 0 4 0 4】

10

20

30

40

50

【表 2 7 - 2 4】

	びX5は、SまたはHである(配列番号718)。			
719	X1-X2-X3-X4-X5-X6、式中、X1は、SまたはDであり、X2は、G、D、NまたはSであり、X3は、YまたはAであり、X4は、Y、A、S、WまたはDであり、X5は、WまたはMであり、およびX6は、N、T、SまたはHである(配列番号719)。	コンセンサス _2	Contactに基づく	CDR-H1
720	G-X1-X2-X3-X4-X5-Y-X6、式中、X1は、GまたはFであり、X2は、S、NまたはTであり、X3は、IまたはFであり、X4は、SまたはDであり、X5は、G、DまたはSであり、およびX6は、Y、AまたはDである(配列番号720)。	コンセンサス _1	IMGTに基づく	CDR-H1
721	G-X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7、式中、X1は、G、FまたはIであり、X2は、S、N、TまたはMであり、X3は、IまたはFであり、X4は、SまたはDであり、X5は、G、D、SまたはNであり、X6は、YまたはAであり、およびX7は、Y、A、D、SまたはWである(配列番号721)。	コンセンサス _2	IMGTに基づく	CDR-H1
722	X1-S-G-X2-X3-X4-X5-X6-Y-X7、式中、X1は、VまたはAであり、X2は、GまたはFであり、X3は、S、NまたはTであり、X4は、IまたはFであり、X5は、SまたはDであり、X6は、G、DまたはSであり、およびX7は、Y、AまたはDである(配列番号722)。	コンセンサス _1	Ahoに基づく	CDR-H1
723	X1-S-G-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8、式中、X1は、VまたはAであり、X2は、G、FまたはIであり、X3は、S、N、TまたはMであり、X4は、IまたはFであり、X5は、SまたはDであり、X6は、G、D、SまたはNであり、X7は、YまたはAであり、およびX8は、Y、A、D、SまたはWである(配列番号723)。	コンセンサス _2	Ahoに基づく	CDR-H1
712	X1-Y-X2-X3-X4、式中、X1は、G、DまたはSであり、X2は、Y、AまたはDであり、X3は、WまたはMであり、	コンセンサス _1	架橋に基づく	CDR-H1

【 0 4 0 5】

10

20

30

40

50

【表 2 7 - 2 5】

	およびX4は、SまたはHである(配列番号712)。			
713	X1-X2-X3-X4-X5、式中、X1は、G、D、N、またはSであり、X2は、YまたはAであり、X3は、Y、A、S、W、またはDであり、X4は、WまたはMであり、およびX5は、N、T、SまたはHである(配列番号713)・	コンセンサス _2	架橋に基づく	CDR-H1
724	X1-I-X2-X3-X4-X5-G-X6-X7-X8-Y-X9-X10-S-X11-K-X12、式中、X1は、Y、G、またはSであり、X2は、S、G、または無しであり、X3は、F、W、またはIであり、X4は、Y、R、または無しであり、X5は、GまたはSであり、X6は、Y、N、またはDであり、X7は、TまたはIであり、X8は、K、G、またはYであり、X9は、N、A、またはPであり、およびX10は、P、D、またはGであり、X11は、LまたはVであり、およびX12は、SまたはGである(配列番号724)。	コンセンサス _1	Kabatに基づく	CDR-H2
725	X1-I-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-K-X15、式中、X1は、Y、G、S、AまたはRであり、X2は、S、G、または無しであり、X3は、F、W、I、S、GまたはTであり、X4は、Y、R、S、F、または無しであり、X5は、GまたはSであり、X6は、GまたはSであり、X7は、Y、N、D、TまたはSであり、X8は、TまたはIであり、X9は、K、G、Y、またはDであり、X10は、YまたはDであり、X11は、N、A、またはPであり、およびX12は、P、D、G、またはAであり、X13は、SまたはPであり、X14は、LまたはVであり、およびX15は、SまたはGである(配列番号725)。	コンセンサス _2	Kabatに基づく	CDR-H2
726	X1-X2-X3-X4-G-X5、式中、X1は、S、G、または無しであり、X2は、F、W、またはIであり、X3は、Y、R、または無しであり、X4は、SまたはGであり、およびX5は、Y、N、	コンセンサス _1	Chothiaに基づく	CDR-H2

10

20

30

40

【 0 4 0 6 】

50

【表 2 7 - 2 6】

	またはDである (配列番号726)。			
727	X1-X2-X3-X4-X5-X6、式中、X1は、S、G、または無しであり、X2は、F、W、G、S、I、またはTであり、X3は、Y、R、S、F、または無しであり、X4は、SまたはGであり、X5は、GまたはSであり、およびX6は、Y、N、D、T、またはSである (配列番号727)。	コンセンサス _2	Chothiaに基づく	CDR-H2
728	X1-I-X2-X3-X4-X5-G-X6-X7-X8、式中、X1は、Y、G、またはSであり、X2は、S、G、または無しであり、X3は、F、W、またはIであり、X4は、Y、R、または無しであり、X5は、GまたはSであり、X6は、Y、N、またはDであり、X7は、TまたはIであり、X8は、K、G、またはYである (配列番号728)。	コンセンサス _1	AbMに基づく	CDR-H2
729	X1-I-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9、式中、X1は、Y、G、S、AまたはRであり、X2は、S、Gまたは無しであり、X3は、F、W、I、S、GまたはTであり、X4は、Y、R、S、Fまたは無しであり、X5は、GまたはSであり、X6は、GまたはSであり、X7は、Y、N、D、TまたはSであり、X8は、TまたはIであり、X9は、K、G、YまたはDである (配列番号729)。	コンセンサス _2	AbMに基づく	CDR-H2
730	W-X1-X2-X3-I-X4-X5-X6-X7-G-X8-X9-X10、式中、X1は、IまたはVであり、X2は、GまたはSであり、X3は、Y、GまたはSであり、X4は、S、Gまたは無しであり、X5は、F、WまたはIであり、X6は、Y、Rまたは無しであり、X7は、GまたはSであり、X8は、Y、NまたはDであり、X9は、TまたはIであり、X10は、K、GまたはYである (配列番号730)。	コンセンサス _1	Contactに基づく	CDR-H2

【 0 4 0 7 】

10

20

30

40

50

【表 27-27】

731	W-X1-X2-X3-I-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11、式中、X1は、IまたはVであり、X2は、GまたはSであり、X3は、Y、G、S、AまたはRであり、X4は、S、Gまたは無しであり、X5は、F、W、I、S、GまたはTであり、X6は、Y、R、S、Fまたは無しであり、X7は、GまたはSであり、X8は、GまたはSであり、X9は、Y、N、D、TまたはSであり、X10は、TまたはIであり、X11は、K、G、YまたはDである(配列番号731)。	コンセンサス _2	Contactに基づく	CDR-H2
732	I-X1-X2-X3-X4-G-X5-X6、式中、X1は、S、Gまたは無しであり、X2は、F、WまたはIであり、X3は、Y、Rまたは無しであり、X4は、GまたはSであり、X5は、Y、NまたはDであり、およびX6は、TまたはIである(配列番号732)。	コンセンサス _1	IMGTに基づく	CDR-H2
733	I-X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7、式中、X1は、S、Gまたは無しであり、X2は、F、W、I、S、GまたはTであり、X3は、Y、R、S、Fまたは無しであり、X4は、GまたはSであり、X5は、GまたはSであり、X6は、Y、N、D、TまたはSであり、およびX7は、TまたはIである(配列番号733)。	コンセンサス _2	IMGTに基づく	CDR-H2
734	I-X1-X2-X3-X4-G-X5-X6-X7-Y-X8-X9-S-X10-K-X11-R、式中、X1は、S、Gまたは無しであり、X2は、F、WまたはIであり、X3は、Y、Rまたは無しであり、X4は、GまたはSであり、X5は、Y、NまたはDであり、X6は、TまたはIであり、X7は、K、GまたはYであり、X8は、N、AまたはPであり、X9は、P、DまたはGであり、X10は、LまたはVであり、およびX11は、GまたはSである(配列番号734)。	コンセンサス _1	Ahoに基づく	CDR-H2

【0408】

10

20

30

40

50

【表 27-28】

735	I-X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-K-X14-R、式中、X1は、S、Gまたは無しであり、X2は、F、W、I、S、GまたはTであり、X3は、Y、R、S、Fまたは無しであり、X4は、GまたはSであり、X5は、GまたはSであり、X6は、Y、N、D、TまたはSであり、X7は、TまたはIであり、X8は、K、G、YまたはDであり、X9は、YまたはDであり、X10は、N、AまたはPであり、X11は、P、D、GまたはAであり、X12は、SまたはPであり、X13は、LまたはVであり、およびX14は、GまたはSである(配列番号735)。	コンセンサス _2	Ahoに基づく	CDR-H2
730	W-X1-X2-X3-I-X4-X5-X6-X7-G-X8-X9-X10、式中、X1は、IまたはVであり、X2は、GまたはSであり、X3は、Y、GまたはSであり、X4は、S、Gまたは無しであり、X5は、F、WまたはIであり、X6は、Y、Rまたは無しであり、X7は、GまたはSであり、X8は、Y、NまたはDであり、X9は、TまたはIであり、X10は、K、GまたはVである(配列番号730)。	コンセンサス _1	架橋に基づく	CDR-H2
731	W-X1-X2-X3-I-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11、式中、X1は、IまたはVであり、X2は、GまたはSであり、X3は、Y、G、S、AまたはRであり、X4は、S、Gまたは無しであり、X5は、F、W、I、S、GまたはTであり、X6は、Y、R、S、Fまたは無しであり、X7は、GまたはSであり、X8は、GまたはSであり、X9は、Y、N、D、TまたはSであり、X10は、TまたはIであり、X11は、K、G、YまたはDである(配列番号731)。	コンセンサス _2	架橋に基づく	CDR-H2
736	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-W-X8-X9-X10-X11-F-X12-D-X13、式中、X1は、Dまたは無しであり、X2は、R、K、またはGであり、X3は、G、E、または無しであり、X4は、I、W、または無しであり、X5は、G、D、または無しであり、X6は、F、L、または無しであり、X7は、N、	コンセンサス _1	Kabatに基づく	CDR-H3

10

20

30

40

【0409】

【表 2 7 - 2 9】

	L、または無しであり、X8は、N、Y、または無しであり、X9は、Y、または無しであり、X10は、D、E、または無しであり、X11は、Gまたは無しであり、X12は、Mまたは無しであり、およびX13は、YまたはVである(配列番号736)。			
737	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-D-X15、式中、X1は、Dまたは無しであり、X2は、R、K、G、P、または無しであり、X3は、G、E、W、または無しであり、X4は、I、W、A、N、または無しであり、X5は、G、D、Y、または無しであり、X6は、F、L、P、H、V、または無しであり、X7は、N、L、G、D、または無しであり、X8は、WまたはYであり、X9は、N、Y、または無しであり、X10は、Y、A、または無しであり、X11は、D、E、N、または無しであり、X12は、Gまたは無しであり、X13は、FまたはYであり、X14は、Mまたは無しであり、およびX15は、YまたはVである(配列番号737)。	コンセンサス _2	Kabatに基づく	CDR-H3
736	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-W-X8-X9-X10-X11-F-X12-D-X13、式中、X1は、Dまたは無しであり、X2は、R、K、またはGであり、X3は、G、E、または無しであり、X4は、I、W、または無しであり、X5は、G、D、または無しであり、X6は、F、L、または無しであり、X7は、N、L、または無しであり、X8は、N、Y、または無しであり、X9は、Y、または無しであり、X10は、D、E、または無しであり、X11は、Gまたは無しであり、X12は、Mまたは無しであり、およびX13は、YまたはVである(配列番号736)。	コンセンサス _1	Chothiaに基づく	CDR-H3

10

20

30

40

【 0 4 1 0 】

50

【表 2 7 - 3 0】

737	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-D-X15、式中、X1は、Dまたは無しであり、X2は、R、K、G、P、または無しであり、X3は、G、E、W、または無しであり、X4は、I、W、A、N、または無しであり、X5は、G、D、Y、または無しであり、X6は、F、L、P、H、V、または無しであり、X7は、N、L、G、D、または無しであり、X8は、WまたはYであり、X9は、N、Y、または無しであり、X10は、Y、A、または無しであり、X11は、D、E、N、または無しであり、X12は、Gまたは無しであり、X13は、FまたはYであり、X14は、Mまたは無しであり、およびX15は、YまたはVである(配列番号737)。	コンセンサス _2	Chothiaに基づく	CDR-H3
736	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-W-X8-X9-X10-X11-F-X12-D-X13、式中、X1は、Dまたは無しであり、X2は、R、K、またはGであり、X3は、G、E、または無しであり、X4は、I、W、または無しであり、X5は、G、D、または無しであり、X6は、F、L、または無しであり、X7は、N、L、または無しであり、X8は、N、Y、または無しであり、X9は、Y、または無しであり、X10は、D、E、または無しであり、X11は、Gまたは無しであり、X12は、Mまたは無しであり、およびX13は、YまたはVである(配列番号736)。	コンセンサス _1	AbMに基づく	CDR-H3
737	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-D-X15、式中、X1は、Dまたは無しであり、X2は、R、K、G、P、または無しであり、X3は、G、E、W、または無しであり、X4は、I、W、A、N、または無しであり、X5は、G、D、Y、または無しであり、X6は、F、L、P、H、V、または無しであり、X7は、N、L、G、D、または無しであり、X8は、WまたはYであり、X9は、N、Y、または無しであり、X10は、Y、A、または無しであり、X11は、D、	コンセンサス _2	AbMに基づく	CDR-H3

【 0 4 1 1】

10

20

30

40

50

【表 2 7 - 3 1】

	E、N、または無しであり、X12は、Gまたは無しであり、X13は、FまたはYであり、X14は、Mまたは無しであり、およびX15は、YまたはVである(配列番号737)。			
738	A-X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-W-X9-X10-X11-X12-F-X13-D、式中、X1は、KまたはRであり、X2は、Dまたは無しであり、X3は、R、KまたはGであり、X4は、G、Eまたは無しであり、X5は、I、Wまたは無しであり、X6は、G、Dまたは無しであり、X7は、F、Lまたは無しであり、X8は、N、Lまたは無しであり、X9は、N、Yまたは無しであり、X10は、Yまたは無しであり、X11は、D、Eまたは無しであり、X12は、Gまたは無しであり、およびX13は、Mまたは無しである(配列番号738)。	コンセンサス _1	Contactに基づ く	CDR-H3
739	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-D、式中、X1は、AまたはTであり、X2は、K、RまたはTであり、X3は、Dまたは無しであり、X4は、R、K、G、Pまたは無しであり、X5は、G、E、Wまたは無しであり、X6は、I、W、A、Nまたは無しであり、X7は、G、D、Yまたは無しであり、X8は、F、L、P、H、Vまたは無しであり、X9は、N、L、G、Dまたは無しであり、X10は、WまたはYであり、X11は、N、Yまたは無しであり、X12は、Y、Aまたは無しであり、X13は、D、E、Nまたは無しであり、X14は、Gまたは無しであり、X15は、FまたはYであり、およびX16は、Mまたは無しである(配列番号739)。	コンセンサス _2	Contactに基づ く	CDR-H3

【 0 4 1 2 】

10

20

30

40

50

【表 2 7 - 3 2】

740	A-X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-W-X9-X10-X11-X12-F-X13-D-X14、式中、X1は、KまたはRであり、X2は、Dまたは無しであり、X3は、R、KまたはGであり、X4は、G、Eまたは無しであり、X5は、I、Wまたは無しであり、X6は、G、Dまたは無しであり、X7は、F、Lまたは無しであり、X8は、N、Lまたは無しであり、X9は、N、Yまたは無しであり、X10は、Yまたは無しであり、X11は、D、Eまたは無しであり、X12は、Gまたは無しであり、X13は、Mまたは無しであり、およびX14は、YまたはVである(配列番号740)。	コンセンサス _1	IMGTに基づく	CDR-H3
741	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-D-X17、式中、X1は、AまたはTであり、X2は、K、RまたはTであり、X3は、Dまたは無しであり、X4は、R、K、G、Pまたは無しであり、X5は、G、E、Wまたは無しであり、X6は、I、W、A、Nまたは無しであり、X7は、G、D、Yまたは無しであり、X8は、F、L、P、H、Vまたは無しであり、X9は、N、L、G、Dまたは無しであり、X10は、WまたはYであり、X11は、N、Yまたは無しであり、X12は、Y、Aまたは無しであり、X13は、D、E、Nまたは無しであり、X14は、Gまたは無しであり、X15は、FまたはYであり、X16は、Mまたは無しであり、およびX17は、YまたはVである(配列番号741)。	コンセンサス _2	IMGTに基づく	CDR-H3
742	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-W-X8-X9-X10-X11-F-X12-D、式中、X1は、Dまたは無しであり、X2は、R、KまたはGであり、X3は、G、Eまたは無しであり、X4は、I、Wまたは無しであり、X5は、G、Dまたは無しであり、X6は、F、Lまたは無しであり、X7は、N、Lまたは無しであり、X8は、N、Yまたは無しであり、X9は、Yまたは無しであり、X10は、D、Eまたは無しであり、	コンセンサス _1	Ahoに基づく	CDR-H3

【 0 4 1 3 】

10

20

30

40

50

【表 2 7 - 3 3】

	X11は、Gまたは無しであり、およびX12は、Mまたは無しである(配列番号742)。			
743	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-D、式中、X1は、Dまたは無しであり、X2は、R、K、G、Pまたは無しであり、X3は、G、E、Wまたは無しであり、X4は、I、W、A、Nまたは無しであり、X5は、G、D、Yまたは無しであり、X6は、F、L、P、H、Vまたは無しであり、X7は、N、L、G、Dまたは無しであり、X8は、WまたはYであり、X9は、N、Yまたは無しであり、X10は、Y、Aまたは無しであり、X11は、D、E、Nまたは無しであり、X12は、Gまたは無しであり、X13は、FまたはYであり、およびX14は、Mまたは無しである(配列番号743)。	コンセンサス _2	Ahoに基づく	CDR-H3
736	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-W-X8-X9-X10-X11-F-X12-D-X13、式中、X1は、Dまたは無しであり、X2は、R、K、またはGであり、X3は、G、E、または無しであり、X4は、I、W、または無しであり、X5は、G、D、または無しであり、X6は、F、L、または無しであり、X7は、N、L、または無しであり、X8は、N、Y、または無しであり、X9は、Y、または無しであり、X10は、D、E、または無しであり、X11は、Gまたは無しであり、X12は、Mまたは無しであり、およびX13は、YまたはVである(配列番号736)。	コンセンサス _1	架橋に基づく	CDR-H3

10

20

30

【 0 4 1 4】

40

50

【表 2 7 - 3 4】

737	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-D-X15、式中、X1は、Dまたは無しであり、X2は、R、K、G、P、または無しであり、X3は、G、E、W、または無しであり、X4は、I、W、A、N、または無しであり、X5は、G、D、Y、または無しであり、X6は、F、L、P、H、V、または無しであり、X7は、N、L、G、D、または無しであり、X8は、WまたはYであり、X9は、N、Y、または無しであり、X10は、Y、A、または無しであり、X11は、D、E、N、または無しであり、X12は、Gまたは無しであり、X13は、FまたはYであり、X14は、Mまたは無しであり、およびX15は、YまたはVである(配列番号737)。	コンセンサス _2	架橋に基づく	CDR-H3
744	R-A-S-Q-G-I-X1-X2-X3-L-X4、式中、X1は、RまたはSであり、X2は、NまたはSであり、X3は、N、HまたはWであり、およびX4は、GまたはAである(配列番号744)。	コンセンサス _1	Kabatに基づく	CDR-L1
745	R-A-S-Q-X1-I-X2-X3-X4-L-X5、式中、X1は、G、S、またはDであり、X2は、R、S、またはNであり、X3は、NまたはSであり、X4は、N、H、W、R、またはYであり、およびX5は、G、A、またはNである(配列番号745)。	コンセンサス _2	Kabatに基づく	CDR-L1
744	R-A-S-Q-G-I-X1-X2-X3-L-X4、式中、X1は、RまたはSであり、X2は、NまたはSであり、X3は、N、HまたはWであり、およびX4は、GまたはAである(配列番号744)。	コンセンサス _1	Chothiaに基づく	CDR-L1
745	R-A-S-Q-X1-I-X2-X3-X4-L-X5、式中、X1は、G、S、またはDであり、X2は、R、S、またはNであり、X3は、NまたはSであり、X4は、N、H、W、R、またはYであり、およびX5は、G、A、またはNである(配列番号745)。	コンセンサス _2	Chothiaに基づく	CDR-L1
744	R-A-S-Q-G-I-X1-X2-X3-L-X4、式中、X1は、RまたはSであり、X2は、NまたはSであり、X3は、N、HまたはWであり、およびX4は、Gま	コンセンサス _1	AbMに基づく	CDR-L1

10

20

30

40

【 0 4 1 5】

50

【表 2 7 - 3 5】

	たはAである(配列番号744)。			
745	R-A-S-Q-X1-I-X2-X3-X4-L-X5、式中、X1は、G、S、またはDであり、X2は、R、S、またはNであり、X3は、NまたはSであり、X4は、N、H、W、R、またはYであり、およびX5は、G、A、またはNである(配列番号745)。	コンセンサス _2	AbMに基づく	CDR-L1
746	X1-X2-X3-L-X4-W-X5、式中、X1は、RまたはSであり、X2は、NまたはSであり、X3は、N、HまたはWであり、X4は、GまたはAであり、およびX5は、YまたはFである(配列番号746)。	コンセンサス _1	Contactに基づく	CDR-L1
747	X1-X2-X3-L-X4-W-X5、式中、X1は、R、SまたはNであり、X2は、NまたはSであり、X3は、N、H、W、RまたはYであり、X4は、G、AまたはNであり、およびX5 YまたはFである(配列番号747)。	コンセンサス _2	Contactに基づく	CDR-L1
748	Q-G-I-X1-X2-X3、式中、X1は、RまたはSであり、X2は、NまたはSであり、およびX3は、N、HまたはWである(配列番号748)。	コンセンサス _1	IMGTに基づく	CDR-L1
749	Q-X1-I-X2-X3-X4、式中、X1は、G、SまたはDであり、X2は、R、SまたはNであり、X3は、NまたはSであり、およびX4は、N、H、W、RまたはYである(配列番号749)。	コンセンサス _2	IMGTに基づく	CDR-L1
750	A-S-Q-G-I-X1-X2-X3、式中、X1は、RまたはSであり、X2は、NまたはSであり、およびX3は、N、HまたはWである(配列番号750)。	コンセンサス _1	Ahoに基づく	CDR-L1
751	A-S-Q-X1-I-X2-X3-X4、式中、X1は、G、SまたはDであり、X2は、R、SまたはNであり、X3は、NまたはSであり、およびX4は、N、H、W、RまたはYである(配列番号751)。	コンセンサス _2	Ahoに基づく	CDR-L1
744	R-A-S-Q-G-I-X1-X2-X3-L-X4、式中、X1は、RまたはSであり、X2は、NまたはSであり、X3は、N、HまたはWであり、およびX4は、Gま	コンセンサス _1	架橋に基づく	CDR-L1

【0 4 1 6】

10

20

30

40

50

【表 2 7 - 3 6】

	たはAである(配列番号744)。			
745	R-A-S-Q-X1-I-X2-X3-X4-L-X5、式中、X1は、G、S、またはDであり、X2は、R、S、またはNであり、X3は、NまたはSであり、X4は、N、H、W、R、またはYであり、およびX5は、G、A、またはNである(配列番号745)。	コンセンサス _2	架橋に基づく	CDR-L1
752	A-X1-S-S-L-Q-S、式中、X1は、AまたはEである(配列番号752)。	コンセンサス _1	Kabatに基づく	CDR-L2
753	X1-X2-S-X3-L-X4-S、式中、X1は、A、K、またはSであり、X2は、A、E、またはVであり、X3は、S、N、またはTであり、およびX4は、QまたはEである(配列番号753)。	コンセンサス _2	Kabatに基づく	CDR-L2
752	A-X1-S-S-L-Q-S、式中、X1は、AまたはEである(配列番号752)。	コンセンサス _1	Chothiaに基づく	CDR-L2
753	X1-X2-S-X3-L-X4-S、式中、X1は、A、K、またはSであり、X2は、A、E、またはVであり、X3は、S、N、またはTであり、およびX4は、QまたはEである(配列番号753)。	コンセンサス _2	Chothiaに基づく	CDR-L2
752	A-X1-S-S-L-Q-S、式中、X1は、AまたはEである(配列番号752)。	コンセンサス _1	AbMに基づく	CDR-L2
753	X1-X2-S-X3-L-X4-S、式中、X1は、A、K、またはSであり、X2は、A、E、またはVであり、X3は、S、N、またはTであり、およびX4は、QまたはEである(配列番号753)。	コンセンサス _2	AbMに基づく	CDR-L2
754	X1-L-I-Y-A-X2-S-S-L-Q、式中、X1は、LまたはSであり、およびX2は、AまたはEである(配列番号754)。	コンセンサス _1	Contactに基づく	CDR-L2
755	X1-L-X2-Y-X3-X4-S-X5-L-X6、式中、X1は、LまたはSであり、X2は、IまたはVであり、X3は、A、KまたはSであり、X4は、A、EまたはVであり、X5は、S、NまたはTであり、およびX6は、QまたはEである(配列番号755)。	コンセンサス _2	Contactに基づく	CDR-L2
756	A-X1、式中、X1は、AまたはEである(配列番号756)。	コンセンサス _1	IMGTに基づく	CDR-L2

【 0 4 1 7 】

10

20

30

40

50

【表 2 7 - 3 7】

757	X1-X2、式中、X1は、A、KまたはSであり、およびX2は、A、EまたはVである(配列番号757)。	コンセンサス _2	IMGTに基づく	CDR-L2
758	A-X1-S-S-L-Q-S-G-V-P-S-R、式中、X1は、AまたはEである(配列番号758)。	コンセンサス _1	Ahoに基づく	CDR-L2
759	X1-X2-S-X3-L-X4-S-G-V-P-S-R、式中、X1は、A、KまたはSであり、X2は、A、EまたはVであり、X3は、S、NまたはTであり、およびX4は、QまたはEである(配列番号759)。	コンセンサス _2	Ahoに基づく	CDR-L2
752	A-X1-S-S-L-Q-S、式中、X1は、AまたはEである(配列番号752)。	コンセンサス _1	架橋に基づく	CDR-L2
753	X1-X2-S-X3-L-X4-S、式中、X1は、A、K、またはSであり、X2は、A、E、またはVであり、X3は、S、N、またはTであり、およびX4は、QまたはEである(配列番号753)。	コンセンサス _2	架橋に基づく	CDR-L2
760	X1-Q-X2-X3-X4-X5-P-X6-T、式中、X1は、LまたはQであり、X2は、D、Y、またはAであり、X3は、F、V、またはNであり、X4は、N、T、またはSであり、X5は、YまたはFであり、X6は、YまたはLである(配列番号760)。	コンセンサス _1	Kabatに基づく	CDR-L3
761	X1-Q-X2-X3-X4-X5-X6-X7-T、式中、X1は、LまたはQであり、X2は、D、Y、A、またはSであり、X3は、F、V、N、またはYであり、X4は、N、T、またはSであり、X5は、Y、F、T、またはVであり、X6は、PまたはSであり、X7は、Y、LまたはRである(配列番号761)。	コンセンサス _2	Kabatに基づく	CDR-L3
760	X1-Q-X2-X3-X4-X5-P-X6-T、式中、X1は、LまたはQであり、X2は、D、Y、またはAであり、X3は、F、V、またはNであり、X4は、N、T、またはSであり、X5は、YまたはFであり、X6は、YまたはLである(配列番号760)。	コンセンサス _1	Chothiaに基づく	CDR-L3
761	X1-Q-X2-X3-X4-X5-X6-X7-T、式中、X1は、LまたはQであり、X2は、D、Y、A、またはSであり、X3は、F、V、N、またはYであり、X4は、N、T、またはSであり、X5は、	コンセンサス _2	Chothiaに基づく	CDR-L3

【 0 4 1 8 】

10

20

30

40

50

【表 2 7 - 3 8】

	Y、F、T、またはVであり、X6は、PまたはSであり、X7は、Y、LまたはRである(配列番号761)。			
760	X1-Q-X2-X3-X4-X5-P-X6-T、式中、X1は、LまたはQであり、X2は、D、Y、またはAであり、X3は、F、V、またはNであり、X4は、N、T、またはSであり、X5は、YまたはFであり、X6は、YまたはLである(配列番号760)。	コンセンサス _1	AbMに基づく	CDR-L3
761	X1-Q-X2-X3-X4-X5-X6-X7-T、式中、X1は、LまたはQであり、X2は、D、Y、A、またはSであり、X3は、F、V、N、またはYであり、X4は、N、T、またはSであり、X5は、Y、F、T、またはVであり、X6は、PまたはSであり、X7は、Y、LまたはRである(配列番号761)。	コンセンサス _2	AbMに基づく	CDR-L3
762	X1-Q-X2-X3-X4-X5-P-X6、式中、X1は、LまたはQであり、X2は、D、YまたはAであり、X3は、F、VまたはNであり、X4は、N、TまたはSであり、X5は、YまたはFであり、X6は、YまたはLである(配列番号762)。	コンセンサス _1	Contactに基づく	CDR-L3
763	X1-Q-X2-X3-X4-X5-X6-X7、式中、X1は、LまたはQであり、X2は、D、Y、AまたはSであり、X3は、F、V、NまたはYであり、X4は、N、TまたはSであり、X5は、Y、F、TまたはVであり、X6は、PまたはSであり、X7は、Y、LまたはRである(配列番号763)。	コンセンサス _2	Contactに基づく	CDR-L3
760	X1-Q-X2-X3-X4-X5-P-X6-T、式中、X1は、LまたはQであり、X2は、D、Y、またはAであり、X3は、F、V、またはNであり、X4は、N、T、またはSであり、X5は、YまたはFであり、X6は、YまたはLである(配列番号760)。	コンセンサス _1	IMGTに基づく	CDR-L3
761	X1-Q-X2-X3-X4-X5-X6-X7-T、式中、X1は、LまたはQであり、X2は、D、Y、A、またはSであり、X3は、F、V、N、またはYであり、X4は、N、TまたはSであり、X5は、Y、F、TまたはVであり、X6は、PまたはSであり、X7は、Y、LまたはRである(配列番号761)。	コンセンサス _2	IMGTに基づく	CDR-L3

10

20

30

40

【 0 4 1 9 】

50

【表 2 7 - 3 9】

	は、N、T、またはSであり、X5は、Y、F、T、またはVであり、X6は、PまたはSであり、X7は、Y、LまたはRである(配列番号761)。			
764	X1-X2-X3-X4-P-X5、式中、X1は、D、YまたはAであり、X2は、F、VまたはNであり、X3は、N、TまたはSであり、X4は、YまたはFであり、X5は、YまたはLである(配列番号764)。	コンセンサス _1	Ahoに基づく	CDR-L3
765	X1-X2-X3-X4-X5-X6、式中、X1は、D、Y、AまたはSであり、X2は、F、V、NまたはYであり、X3は、N、TまたはSであり、X4は、Y、F、TまたはVであり、X5は、PまたはSであり、X6は、Y、LまたはRである(配列番号765)。	コンセンサス _2	Ahoに基づく	CDR-L3
760	X1-Q-X2-X3-X4-X5-P-X6-T、式中、X1は、LまたはQであり、X2は、D、Y、またはAであり、X3は、F、V、またはNであり、X4は、N、T、またはSであり、X5は、YまたはFであり、X6は、YまたはLである(配列番号760)。	コンセンサス _1	架橋に基づく	CDR-L3
761	X1-Q-X2-X3-X4-X5-X6-X7-T、式中、X1は、LまたはQであり、X2は、D、Y、A、またはSであり、X3は、F、V、N、またはYであり、X4は、N、T、またはSであり、X5は、Y、F、T、またはVであり、X6は、PまたはSであり、X7は、Y、LまたはRである(配列番号761)。	コンセンサス _2	架橋に基づく	CDR-L3
500	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTISWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVF LEPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK	定常 _L234A_L235A		

【 0 4 2 0 】

10

20

30

40

50

【表 2 7 - 4 0】

501	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKHTCPCPAPELEGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSGDSFPLYSKLTVDKSRWQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK	定常_L235E		
502	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKHTCPCPAPEAAGAPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSGDSFPLYSKLTVDKSRWQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK	定常 _L234A_L235A_ G237A		
503	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKHTCPCPAPEAAGAPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSGDSFPLYSKLTVDKSRWQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK	定常 _L234A_L235E_ G237A		
504	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKHTCPCPAPEAAGAPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSGDSFPLYSKLTVDKSRWQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK	定常 _L234A_L235A_ P329A		

10

20

30

40

【 0 4 2 1】

50

【表 2 7 - 4 1】

505	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK	定常 _L234A_L235A_ P329G		
506	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK	定常_P329A		
507	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEEFGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK	定常 _L234E_L235F_ P331S		
508	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVAVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK	定常 _D265A_N297G		

10

20

30

40

【 0 4 2 2 】

50

【表 2 7 - 4 2】

509	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSGFSFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK	定常_N297G		
510	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLGLGK	定常_S228P		
511	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLGLGK	定常 _S228P_L235E		
512	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLGLGK	定常 _S228P_F234A_ L235A		

10

20

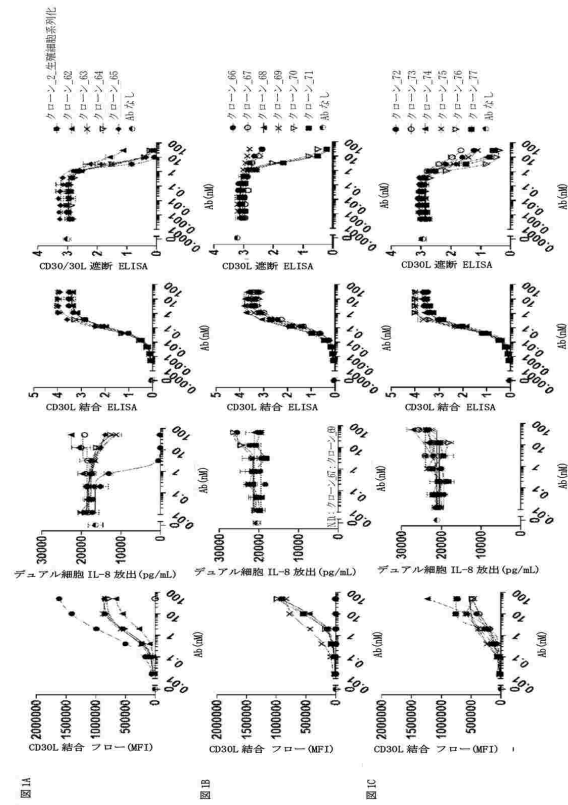
30

40

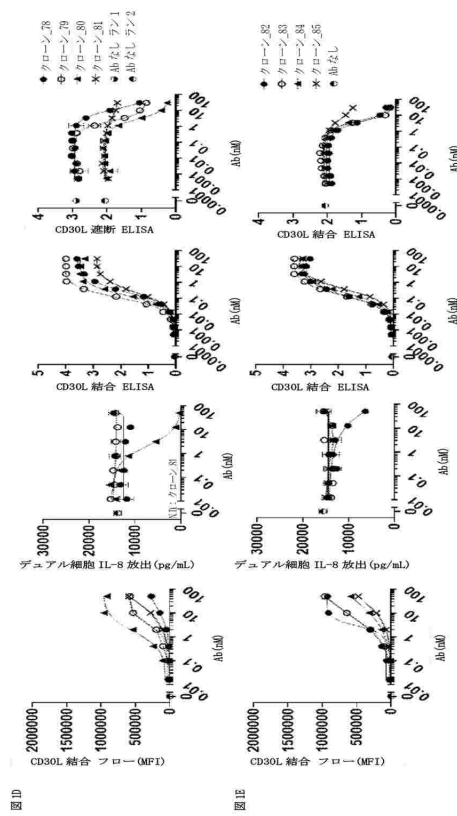
50

【図面】

【図 1 - 1】



【図 1 - 2】



10

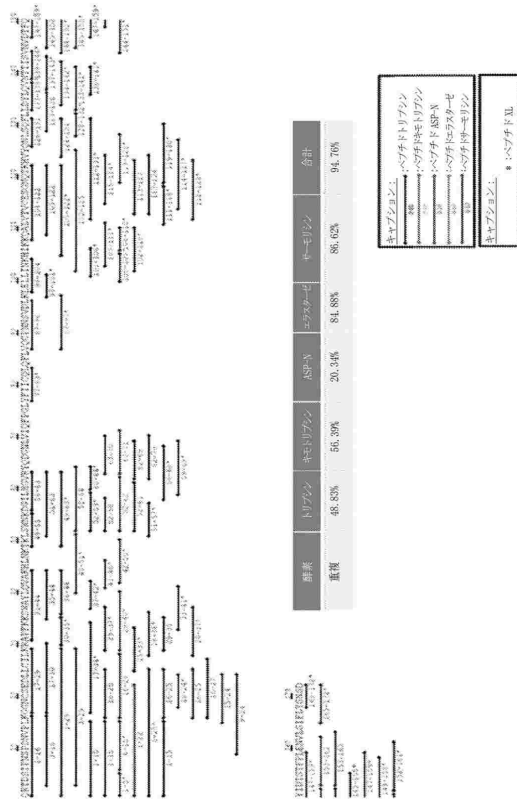
20

30

40

50

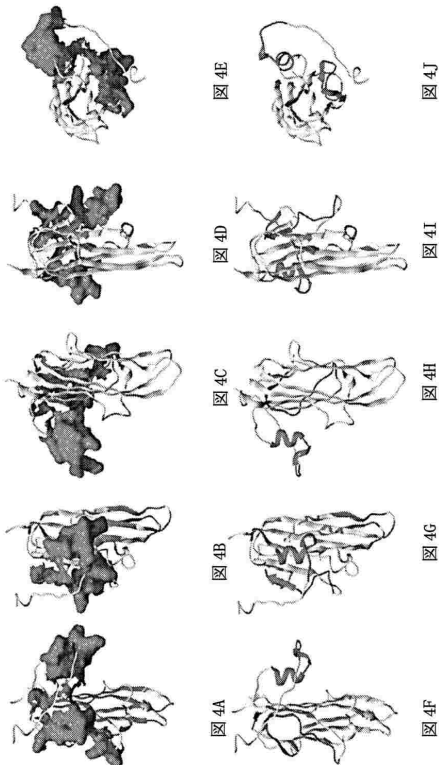
【図 2】



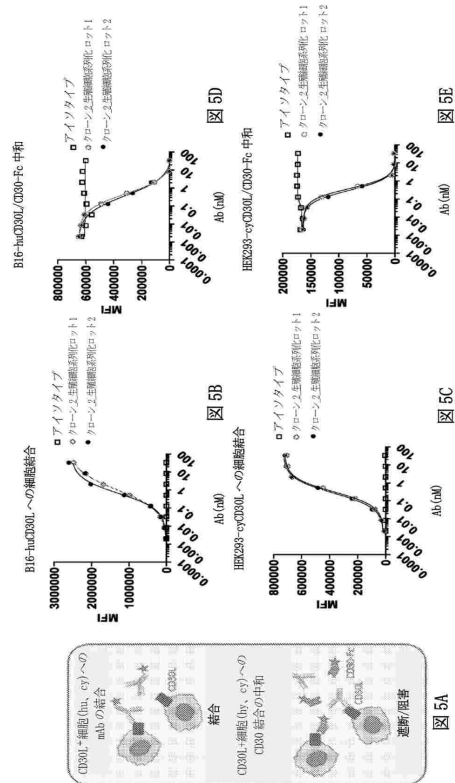
【図 3】



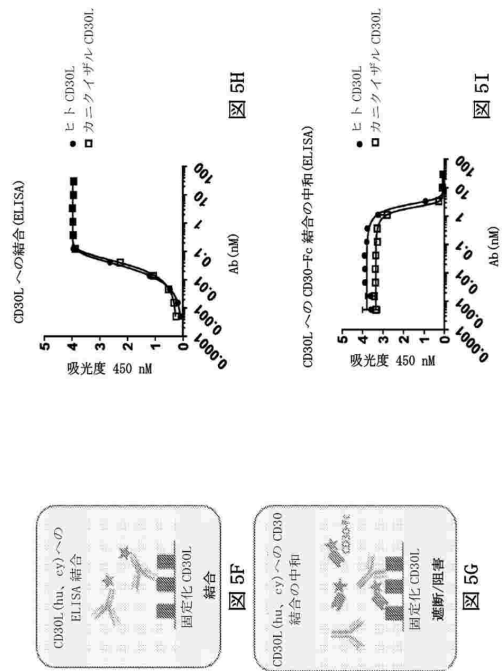
【図 4】



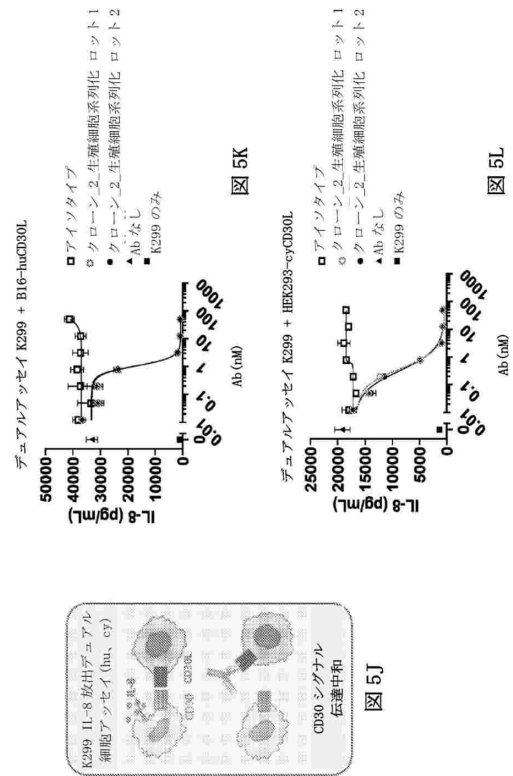
【図 5 - 1】



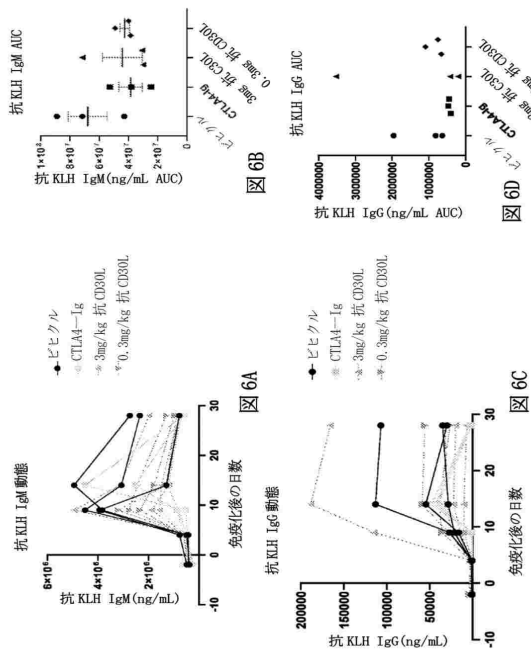
【図 5 - 2】



【図 5 - 3】



【図 6】



【配列表】

0007559257000001.app

10

20

30

40

50

フロントページの続き

- アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州 サンディエゴ サイエンス・パーク・ロード 3 0 5 0
(72)発明者 レンショー, マーク
- アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州 サンディエゴ サイエンス・パーク・ロード 3 0 5 0
(72)発明者 フランソン, ヨハン
- アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州 サンディエゴ サイエンス・パーク・ロード 3 0 5 0
(72)発明者 ローラン, オリヴィエ
- アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州 サンディエゴ サイエンス・パーク・ロード 3 0 5 0
(72)発明者 バーネット, バートン
- アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州 サンディエゴ サイエンス・パーク・ロード 3 0 5 0
審査官 小田 浩代
- (56)参考文献 国際公開第 2 0 1 3 / 1 6 3 3 7 7 (WO, A 1)
Herold EM. et al., Sci Rep, 2017年, Vol. 7:12276
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
C 0 7 K 1 / 0 0 - 1 9 / 0 0
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)
C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T
N)
U n i P r o t / G e n e S e q
P u b M e d